

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 22 - N°128 - MARZO DE 2022



psicofarmacología 128

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | El espectro bipolar: críticas desde nuevas perspectivas diagnósticas

Dr. Diego Cohen

14 | Aumento de peso por antipsicóticos, sus efectos en los tejidos

Dr. Héctor Alejandro Serra, Dr. Santiago Muñoz

18 | Nuevos antidepresivos no monoaminérgicos en depresiones severas con riesgo de vida

Dra. María Sol Pérez Vargas

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, titulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brió María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nibar Martin J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. Corrección de estilo y gramatical Virginia Cinquegrani.

El espectro bipolar: críticas desde nuevas perspectivas diagnósticas

Resumen

El diagnóstico de enfermedad bipolar continúa extendiéndose en las últimas décadas. Los aportes de Akiskal en los Estados Unidos y los de Angst y Marners en Europa, contribuyen a la ampliación diagnóstica. No hay suficientes pruebas hasta el momento actual para sostener el diagnóstico de un “espectro bipolar” con todas sus variantes clínicas, que generan una base de diagnóstico muy amplia con la posible indicación de polifarmacia de estabilizadores del humor y antipsicóticos atípicos. Las investigaciones de Akiskal et al., requieren mayor rigurosidad y la reducción de los subtipos bipolares al menos hasta que la investigación básica y clínica los confirme. El sistema RdoC brinda un marco riguroso y novedosos, pero complejo que considera una traslación desde las ciencias básicas a la práctica clínica si bien no se encuentran del todo sistematizados para la enfermedad bipolar. En el presente trabajo se realiza una breve introducción histórica de la enfermedad bipolar, se pasa revista al concepto de espectro bipolar y se concluyen con criterios experimentales modernos del RDoC con el objetivo de lograr un diagnóstico más riguroso y los procesos que los sustentan.

Palabras clave

Espectro bipolar – Desorden bipolar – Diagnóstico.

Cohen Diego. “El espectro bipolar: críticas desde nuevas perspectivas diagnósticas”. *Psicofarmacología* 2022;128:4-13.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El trastorno bipolar (BP) es una psicopatología severa y crónica, es por lo tanto esperable que el especialista logre identificarlo con la mayor precisión posible para evitar tratamientos inefectivos o poco probados que empeoren al paciente o faciliten la fatalidad de las conductas suicidas. El marco del concepto de BP, se ha ampliado considerablemente en los últimos años bajo el concepto de “espectro bipolar” debido a los aportes provenientes de EE.UU. principalmente representados por H. Akiskal y J. Angst provenientes de Europa (1, 2, 3).

Este trabajo tiene como objetivo efectuar una serie de críticas a una condición que no encuentra todavía el diagnóstico correcto y la adecuada ubicación nosológica ampliando en mi opinión el BP sin pruebas concluyentes.

Observamos en esta época que algunos pacientes se auto diagnostican como BP en base a publicaciones o propagandas, lanzadas por la industria del marketing farmacológico con poca consideración hacia otros diagnósticos (cabe señalar

que solamente Nueva Zelanda y EE.UU., permiten avisos acerca de fármacos de prescripción con la precaución que si tiene dudas consulte con su médico).

El concepto de espectro bipolar ha sido uno de los pilares que ha contribuido a ampliar en forma notable los diagnósticos en psiquiatría, de acuerdo con Paris (4, 5) es una de las modas más problemáticas de la psiquiatría contemporánea y ha llevado al mismo investigador canadiense a considerar un “imperialismo bipolar” (5).

En mi opinión la discusión del espectro bipolar parece más bien un confuso entramado nosológico y fenomenológico de clasificaciones psiquiátricas que genera una especie de DSM parcelado de los trastornos afectivos. Por otro lado, impresiona una competencia académica entre distintas escuelas para ver cuál de ellas tiene la razón. Se genera una Babel terminológica sin aparentes consecuencias prácticas para el abordaje. Iré desglosando esta importante cuestión desde los componentes histórico-fenomenológicos hasta los neurobiológicos.

El objetivo principal de este trabajo es proponer una no-

sología más simple y por lo tanto un tratamiento futuro más efectivo. Se basan en dos pilares: 1) el reciente esfuerzo del Instituto de mental (NIMH por sus siglas en inglés) de los EE.UU. de incluir la psicopatología en dominios (RDoC) y 2) el concepto de enfoque transdiagnóstico empleado principalmente en depresión. El valor de este último concepto es que diferentes desordenes pueden responder al mismo tratamiento tanto 1 como 2 se relacionan ya que como veremos más adelante, el RDoC permite estudiar e investigar los cuadros psicopatológicos utilizando dimensiones en base a dominios y unidades de análisis que ven desde los genes hasta los neurocircuitos, con el entorno sobre abarcando todo el sistema.

Primero pasaré revista al concepto de espectro bipolar, pasando primero por la historia y la fenomenología para luego especificar que se entiende por dicho concepto y si es necesario continuar usándolo, finalmente especificaré el diagnóstico diferencial con los trastornos de la personalidad (en especial el trastorno límite de la personalidad ya que la frecuente inestabilidad afectiva e impulsividad, se confunde con formas de bipolaridad en especial esta última como un componente de la fase maníaca), si bien en la época que vivimos de la comorbilidad ambos diagnósticos pueden coexistir en un porcentaje bajo de casos como veremos más adelante. Algo similar ocurre en medicina general, la diabetes puede generar retinopatía pero no es una condición inexorable.

Historia y fenomenología

El concepto de trastorno de la bipolar tiene tres orígenes (6). El primero, proviene de las observaciones de Arataeus de Cappadocia un médico prestigioso que vivió en Alejandría en el siglo I AC. Arataeus describió interesantes observaciones de estados psicopatológicos, entre ellos la esquizofrenia, la melancolía y la manía. De acuerdo con la cita de Marneros, Arataeus escribió que la melancolía es el inicio y parte de la manía. En otro capítulo puede leerse que la melancolía cede luego de un tiempo para dar lugar a la manía, añadió que, si el cerebro está afectado, la melancolía se incrementa y se transforma en manía.

En el año 1851 renace el segundo período de la enfermedad bipolar, mediante un representante de la escuela francesa: JP Falret que define “la locura circular”, tres años después su oponente J. Bailarger define la locura a “doble forma”, ambos conceptos se encuentran muy cercanos a la definición de desorden bipolar.

En Alemania hacia 1863, el enfoque nosológico alemán gana momento con los trabajos de Kahlbaum, los conceptos francófonos también logran aceptación en USA e Inglaterra.

El gran sistematizador de la psiquiatría del siglo XIX, E. Kraepelin une la melancolía y la locura a doble forma en un solo concepto el de psicosis maniaco-depresiva (PMD), especialmente en la sexta edición de su tratado de psiquiatría (citado por Marneros). Las resistencias no tardaron en aparecer hacia los trabajos de Kraepelin en la misma Alemania, la oposición más importante provino de la escuela de los tres Karl: Wernicke-Leonhard y Kleist. La concepción de Kraepelin acerca del curso clínico y la evolución de la PMD resultaba clara y aceptable, no fue el caso con la escuela de Wernicke

que distinguió entre psicosis fásicas puras y psicosis fásicas polimorfas, en el primer grupo incluyeron la melancolía pura, la manía pura, la depresión pura y la euforia. La psicosis cicloide y la enfermedad maniaco-depresiva pertenecían a las psicosis fásicas polimorfas, estos conceptos no prosperaron demasiado y la mayor parte de los clínicos aceptaron la noción de Kraepelin, no obstante la posiblemente acertada distinción de Leonhard entre depresión monopolar y enfermedad bipolar pero permaneció limitada a un grupo de psiquiatras.

Otros aportes de Kraepelin parecen importantes aun hoy, consideró que los pacientes se podían mantener normales luego de los episodios (o al menos casi normales); precisamente Kraepelin fue el primer psiquiatra en sugerir la existencia de un espectro bipolar que iba de una dimensión de disturbio del humor en el rango de una enfermedad psicótica a variantes casi normales. La psiquiatría actual ha retomado parte de estas ideas, pero a mi criterio sin las pruebas suficientes (4, 6, 7). El legado kraepeliniano quedó plasmado en sucesivas ediciones del DSM.

La década del sesenta, fue un buen año para la investigación del desorden bipolar, los investigadores Angst y Perris confirmaron las investigaciones de Kahlbaum y de la escuela de Wernicke acerca de la escisión entre enfermedad unipolar y bipolar (5, 8).

Otros surgimientos importantes para la extensión de los desórdenes afectivos fueron los conceptos de ciclotimia y distimia especialmente luego de los trabajos de Akiskal (3).

El término ciclotimia proviene de los trabajos de Kahlbaum y Hecker en 1877 y 1898, mientras que el de distimia proviene de las investigaciones de Flemming en Alemania en 1844 (5), la distimia por así decirlo representa la forma “muda” de la depresión, pero con síntomas crónicos o intermitentes, tal vez la ciclotimia represente la forma silente de la enfermedad de la manía menos severa que las formas cíclicas. El paradigma del espectro bipolar parte de la base de esta noción poco clara de los límites de las enfermedades afectivas cíclicas, la ciclotimia, el temperamento ciclotímico o las distimias subafectivas creando confusión en el clínico ya que los tratamientos en todas las condiciones se basan en la prescripción de estabilizadores del humor, antipsicóticos atípicos o antidepresivos en forma cautelosa por el riesgo de viraje a la manía.

Si bien la nosología es una disciplina útil, en el contexto actual genera como “efecto secundario” excesiva comorbilidad (1).

Akiskal y la evolución del espectro bipolar

Akiskal et al. (3), consideran varias formas de espectro bipolar, a las presentaciones clásicas agrega, variantes intermedias en base a formas menos graves, por tanto, ya en 1979 propone 8 formas de BP (un verdadero espectro) tomando como base la descripción de casos clínicos, mediante la ausencia de estudios controlados, las formas que describe son las siguientes:

Bipolar tipo I: manía completa, con episodios de depresión descriptos en un caso clínico. Pueden agregarse episodios depresivos de distinta naturaleza. En mi opinión resulta poco frecuente, no está contemplada en la clasificación DMS, la clasificación ICD-10 considera la manía o hipomanía sin esta-

dos depresivos, como episodios individuales, pero si se detecta al menos un episodio depresivo pasaría a ser un trastorno bipolar (14).

Bipolar I 1/2: depresión con hipomanía prolongada. Muy similar a la ciclotimia actual.

Bipolar tipo II: depresión con episodios de hipomanía. Por lo general no requieren internación, de acuerdo con Akiskal la hipomanía puede pasar por un rasgo de personalidad y diagnosticarse inadvertidamente como un trastorno del “espectro bipolar”.

Bipolar tipo II 1/2: depresión ciclotímica, los pacientes con ciclotimia pueden tener episodios de excitación (a mi criterio de validez inespecífica), si se agregan episodios depresivos el criterio de trastorno bipolar puede ser completamente perdido, de acuerdo con Akiskal, aquí agrega que estos pacientes pueden tener rasgos caracterológicos de un trastorno de la personalidad, especialmente el *cluster B* como rasgo de carácter. Actualmente estos pacientes serían considerados limítrofes, un diagnóstico muy diferente al de enfermedad bipolar y con un tratamiento basado fundamentalmente en la psicoterapia. El tratamiento farmacológico si bien a menudo prescrito resulta coadyuvante (9, 10, 11).

Bipolar III: hipomanía inducida por antidepresivos. Corresponde como su nombre lo dice al *switch* hipomaniaco/maníaco de los antidepresivos, de acuerdo con Akiskal estos pacientes tendrían una caracterología ciclotímica de base. Estos pacientes suelen tener una historia familiar de enfermedad bipolar, en mi opinión difícil de captar si no se la estudia sistemáticamente; no se logra entrevistar a los familiares o existe una historia de internación psiquiátrica en algunos de ellos. Para Akiskal, estos pacientes pueden representar variantes fenotípicas dentro del espectro bipolar “representando formas menos penetrantes de un genotipo bipolar tipo II” [traducción propia].

Bipolar III 1/2: bipolaridad enmascarada o desenmascarada por abuso de estimulantes, en esta variedad puede ser pertinente el cuadro clínico de trastorno del humor inducido por sustancias, en el cual las drogas serían el factor primario y la enfermedad bipolar una consecuencia (1), sin llegar a ser un trastorno bipolar puro. Nuevamente en estos casos el tratamiento sería diferente y no resulta claro que los pacientes bipolares inducidos por sustancias se beneficien del tratamiento con litio, antipsicóticos o estabilizadores del humor antes que el tratamiento conductual de la adicción, en algunos casos es posible la comorbilidad y el tratamiento podría cambiar.

Bipolar IV: depresión hipertímica. Para estos pacientes, Akiskal propone depresión que ocurre tardíamente en la vida y se encuentra precedida de rasgos de un temperamento hipertímico.

Los pacientes son típicamente hombres en alrededor de 50 años, se trataría de pacientes muy ambiciosos, con logros en la vida, características interpersonales extrovertidas que los ayudaron a avanzar exitosamente, el paciente es luego referido por permanecer en depresión “por al menos tres años”.

La conclusión central de este artículo seminal de Akiskal et al. es que muchos pacientes pseudounipolares depresivos y que muchas depresiones unipolares descriptas en el DSM-IV (12) correspondería a un espectro bipolar. Akiskal cita un

trabajo del NIMH (Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos), que parece demostrar que la mayoría de los familiares de probandos que padecen enfermedad bipolar padecen episodios depresivos (13). La principal preocupación de los autores (legítima, por cierto) es que algunos de estos pacientes no reciban un tratamiento antidepresivo sin la protección concomitante de estabilizadores del humor.

El aspecto objetable de este trabajo es ampliar excesivamente el trastorno bipolar sin la adecuada metodología (al menos en el trabajo citado) para fundamentarlo, basado principalmente en la descripción de casos clínicos. En breve la noción de Akiskal de la existencia de un estado bipolar leve (*soft bipolar spectrum*), se basa, en mi opinión en considerar a los pacientes con depresiones como pseudounipolares, si el clínico recaba suficiente información, resulta aparente que todo estado de excitación, irritabilidad o impulsividad pasaría a constituir episodios hipomaniacos o bien ciclotimias. Los datos presentan dudas ya que las entrevistas a familiares no siempre pueden ser precisas completando una escala, sin la existencia de endofenotipos, por lo tanto, Akiskal et al. aumentan artificialmente la prevalencia de la enfermedad bipolar del 1 % en la población general al 5 % en primera instancia, un porcentaje que impresiona elevado.

Considera sin los datos confirmados que la escasa literatura acerca de la BP tipo II con presentación “atípica” se debe a que estos pacientes no son captados mediante las entrevistas clínicas o los esfuerzos de investigación, sin tener en cuenta que no toda presentación con excitación, activación sexual, verbosidad o irritabilidad constituye una expresión maniaca o hipomaniaca, superpuesta en un estado depresivo (estado mixto).

Por otra parte el autor considera un error conceptual a mi criterio fundamental: da a entender que si en la entrevista diagnóstica para los trastornos del eje afectivo se omite el ítem humor podrían emerger la mayoría de las características cognitivas y conductuales de la hipomanía, con un criterio un tanto arbitrario, desarticulando el orden de la entrevista, si la pregunta acerca del humor elevado o expansible se hace al final, emergería el diagnóstico de hipomanía y ya no se trataría de pacientes depresivos unipolares. La cuestión del espectro bipolar deja de lado (siguiendo algunos trabajos de Akiskal al respecto) la enfermedad depresiva como reacción, adaptación e interacción gen-ambiente (15).

El homólogo europeo de Akiskal es el psiquiatra suizo Jules Angst (2), la primera cuestión planteada por Angst, resulta similar a la postura de Akiskal: ¿qué proporción de pacientes diagnosticados como depresión mayor tienen en realidad formas bipolares de enfermedad? La respuesta es que la mitad de ellos tendrían BP, una proporción que también impresiona elevada. Estos conceptos dimensionales provienen de una psiquiatría del siglo XIX, en 1921 Kretschmer y en 1922 Bleuler, proponen el continuo temperamento ciclotímico, psicopatía cicloide y trastorno maniaco-depresivo (2), sería injusto criticarlos, ya que la base de la clasificación era la observación longitudinal y transversal, pero resulta obsoleto sostenerlo contemporáneamente luego de los avances de la neurociencia en este caso aplicada a la psicopatología.

Angst emplea el concepto de espectro bipolar actualmente dos sentidos:

a. Un componente de severidad que incluye BP de rango psicótico y de nivel no psicótico. Sobre la primera no hace falta abundar ya que resulta similar a la clasificación DSM-5 de BP con síntomas psicóticos congruente o incongruentes con el humor. En el nivel no psicótico, Angst incluye: la distimia bipolar, las depresiones menores y las depresiones recurrentes, la ciclotimia, la hipomanía y un conjunto más amplio de este último trastorno que incluye el TLP (ver más adelante) y el temperamento ciclotímico.

b. Un espectro del humor “proporcional” que incluye los componentes de manía y depresión en primer lugar en el nivel de los desórdenes severos del humor: depresión mayor, BP tipo I, tipo II, manía con depresión moderada y manía pura. En el nivel de los desórdenes menores las categorías correspondientes de depresión leve, BP menor e hipomanía.

Como puede observarse el concepto y clasificación de Angst es aún más complejo que aquel que presenta Akiskal, ya que incluye más cuadros clínicos, no descritos en la bibliografía citada y con una base empírica cuestionable que incluiría un gran número de pacientes que recibirían en definitiva cuatro grupos de fármacos para el tratamiento de los trastornos afectivos con el cuidado por observación del switch maniaco de los antidepresivos, en el caso que el clínico esté tratando una BP subyacente no reconocida.

Otro investigador (el ultimo que citaré en virtud de no ser redundante y agotar al lector) es Ghaemi (16) (Cuadros 1 y 2) quien propone criterios más definidos para el espectro bipolar pero también demasiado amplios y estáticos.

Como veremos más adelante, es necesario llegar a un consenso del concepto de espectro bipolar a fin de no sobreestimar la prevalencia, las manifestaciones clínicas, considerar un marco que va más allá de la nosología, para poder ingresar a una clasificación y tratamiento integrada de acuerdo con los criterios modernos.

Un nuevo paradigma: los criterios de investigación de dominio (RDoC)

El NIMH (Instituto Nacional de Salud Mental de los EE.UU. por sus siglas en inglés) se ha concentrado en los últimos años (17), en un modelo que definieron como una matriz para alcanzar diagnósticos o determinar salud mental denominada criterios de diagnósticos de investigación: RDoC (*Research Diagnostic Criteria*, por sus siglas en inglés). Presentaré a continuación un resumen de este interesante sistema todavía en construcción y veremos si puede existir algún correlato con el “viejo” sistema explicado aquí en el ejemplo del espectro bipolar.

El RDoC implica un cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de los desórdenes mentales, comenzó a ser estudiado en 2009 por iniciativa del Director del NIMH en esos momentos, Thomas Insel. Hasta el momento actual como vimos en el ejemplo del espectro bipolar, la nosología en psiquiatría es muy amplia e incluye abundante comorbilidad, heterogeneidad en los mecanismos y una suerte de cosificación de los trastornos mentales, estos se encuentran retrasados respecto de una medicina basada en la precisión, este sería uno de los objetivos principales del RDoC aplicado a la psiquiatría, junto con una nueva clasificación de los trastornos mentales en base a dimensiones de las conductas observadas y mediciones neurobiológicas (para más información de este sistema, se puede consultar la pagina del NIMH: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>).

El RDoC no intenta reemplazar los criterios de diagnóstico oficiales (los modelos CIE y sus versiones al igual que el DSM), el objetivo fundamental es comprender la naturaleza de la salud y enfermedad mental en términos de grados de disfunción de los sistemas de regulación en los sistemas biológicos/psicológicos. El RDoC considera el punto de vista traslacional, es decir que se puede aplicar desde los descubrimientos en ciencias básicas hacia las manifestaciones clínicas de determinada enfermedad mental considerando varios niveles de análisis.

Cuadro 1

Criterios de diagnósticos de espectro bipolar de acuerdo con Ghaemi

A. Al menos un episodio depresivo mayor.

B. Episodios hipomaniacos o maniacos no espontáneos.

C. Alguno de los siguientes ítems más al menos 2 ítems del criterio D o 2 de los siguientes, más 1 ítem del criterio D.

1) Historia familiar de desorden bipolar en un familiar de primer grado

2) Manía o hipomanía inducida por antidepresivos.

D. Si no está presente ningún ítem de los criterios seis de los nueve siguientes son requeridos.

Modificado de referencia 16.

Procede en dos etapas: 1) un inventario de las funciones conductuales primarias que lleva a cabo el cerebro y especifica los sistemas neuronales que ponen en marcha estas funciones; 2) consideración de la psicopatología en términos de disfunciones (en varias formas y grados) en los sistemas particulares desde un punto de vista integrativo multisistema y de dominios principales de funcionamiento.

Los dominios son seis y se denominan: valencia positiva y negativa; sistemas cognitivos; sistemas para el procesamiento social; sistemas de activación/regulación (tal vez importantes en la manía) y sistemas sensoriomotores. Las dimensiones representan constructos significativos que tendrían validación y revisión. Son los siguientes niveles de análisis: genes; moléculas; células; circuitos y neurofisiología, estos cuatro primeros conforman los sistemas neuronales, le siguen la conducta y las escalas de autoreporte, estos pilares junto con el entorno contribuyen al neurodesarrollo.

Los 7 pilares del RDoC

1. Componente traslacional: como dije anteriormente basada en la investigación de las ciencias básicas que sirvan como punto inicial y no final del proceso (en genética, otras áreas de la neurociencia y ciencias de la conducta), que sean el punto de partida y que los desórdenes pueden verse aplicados en función de estos componentes.

2. Incorporación de una visión dimensional explícita de la psicopatología en un rango completo de dimensión desde lo normal a lo anormal. La relación entre la severidad de los síntomas y la psicopatología es marcadamente no lineal. La dimensión resulta un punto de inflexión que marca una transición hacia una psicopatología más severa, un área crítica es localizar esos puntos de inflexión

3. Definir mediciones confiables y válidas de los componentes psicopatológicos. Desarrollar escalas es una prioridad para el RDoC.

4. Los tipos de diseño y estrategias de tomas de muestra que debe seguir el RDoC se compara tradicionalmente a una

muestra del DSM o CIE 10 vs. control, en cambio el RDoC realiza un procedimiento en dos etapas: a) el investigador debe primero establecer el marco de la muestra, es decir que grupo de pacientes debe ingresar en el estudio, en forma simple puede hacerse en clínicas especializadas, se necesitaría un grupo comparativo control con un amplio rango de criterios de inclusión para llegar a un experimento basado en una situación psicopatológica del mundo real, b) el segundo paso es identificar la variable independiente en el estudio.

5. Un componente crucial es que el sistema debe intentar dar una estructura igual, pero en las funciones conductuales y en los circuitos neuronales junto con los elementos que los constituyen, resulta importante que el RDoC sea un modelo integrativo y no solo basado en la conducta o en las neurociencias, por lo tanto, el hallazgo de marcadores o endofenotipos es por lo menos una simplificación

6. El RDoC trata de concentrarse en aquellos desarrollos en los cuales existe sólida evidencia, pero que sirva como plataforma para una nueva investigación en curso

7. El RDoC, no se atiene a definiciones fijas de un determinado trastorno, promueve flexibilidad para incorporar dinámicamente avances recientes que surjan de estudios futuros, la advertencia es para descartar constructos que ya han sido superados (¿espectro bipolar?) por nuevas ideas e investigaciones, agregar nuevos constructos, una nueva estructura psicopatológica, puede ser incluida en la matriz, siempre que se provea evidencias de dos criterios fundamentales: validez del constructo y un circuito neuronal que lo sustente. Un componente crítico del RDoC es permitir las investigaciones que implique experimentar sin justificaciones y que busquen validar constructos que no forman parte de la matriz RDoC o modificar de varios grados los constructos existentes.

Los criterios RDoC, no están pensados hasta el momento como un sistema de diagnóstico, se trata de un marco de mayor precisión que la descripción transversal y el estudio longitudinal para encarar una psiquiatría del siglo XXI, que

Cuadro 2

Continuación criterios de diagnóstico de espectro bipolar de acuerdo con Ghaemi

D. 6 de los 9 siguientes deben estar presentes

- 1) Personalidad hipertímica (de base)
- 2) Episodio de depresión mayor recurrente (más de 3)
- 3) Episodios depresivos breves (promedio menos de 3 meses)
- 4) Síntomas depresivos atípicos (criterios DSM-IV)
- 5) Episodios depresivos de naturaleza psicótica
- 6) Episodios depresivos que comienzan en la edad temprana (menos de 25 años)
- 7) Depresión postparto
- 8) Pérdida del efecto antidepressivo (respuesta aguda pero ausencia de profilaxis)
- 9) Falta de respuesta a 3 o más tratamientos antidepressivos

Modificado de referencia 16

supere o al menos complemente los sistemas de diagnóstico oficiales, junto con la psiquiatría fenomenológica clásica, los criterios diagnósticos ampliamente utilizados, pueden continuar siendo un buen punto de partida y de referencia. Para aproximarse a este objetivo, el sistema debería deconstruir los diagnósticos corrientes (como el de espectro bipolar o deben identificar los aspectos invariables y centrales del diagnóstico (por ejemplo, la falta de conciencia de enfermedad en un episodio maníaco de naturaleza psicótica) que atraviesan varias de las categorías actuales. El RDoC no incorpora todavía el importante rol del desarrollo, la exposición al entorno o la evolución de la psicopatología longitudinalmente y podría ser la principal crítica, estos podrían ocurrir cuando el sistema tenga algunos años más de evolución, aplicación y una base de datos expandida.

Los dominios se combinan con unidades de análisis que comprende: genes; moléculas; células; circuitos; fisiología; conducta; escalas de autorreporte y paradigmas. De esta manera por ahora compleja y no masivamente accesible, se trata de lograr una medicina de precisión y una integración cerebro/mente en constante evolución (17). La ventaja que puede ofrecer el sistema es un potente diagnóstico dimensional que no está basado en mediciones unitarias y tenga realmente un perfil de integración (19). Hasta el momento actual, de todas maneras, el ambicioso proyecto parece difícil de poner en marcha si quisiera aplicarse en gran número de pacientes y el clínico se sigue apoyando en los criterios oficiales estándar, pero sería un gran paso para simplificar la psicopatología como sería en el espectro bipolar por ejemplo. La combinación de dominios y niveles de análisis daría una aproximación más real a la psicopatología y evitaría la comorbilidad excesiva y la dicotomización (19).

Por otra parte, el diagnóstico de espectro bipolar, no tiene en cuenta que hasta el momento actual, no se ha encontrado una neurobiología específica que los sustente y que la mayoría de los trastornos psiquiátricos, comparten mecanismos neurobiológicos similares y pueden ser descriptos en términos dimensionales en base a estas diferencias en los sistemas

cerebrales (20). Una de las dificultades que observo con el sistema es la posibilidad de aplicarlo a la psiquiatría clínica, debido a la gran cantidad de conceptos y mediciones que se deben incorporar. A pesar de ser creado en 2010 el RDoC no ha entrado completamente en nuestra idiosincrasia y resulta difícil mantenerlo como sistema de investigación y diagnóstico al menos sin un considerable presupuesto y un entrenamiento que comience en los primeros años de la especialidad (20).

El trastorno bipolar a la luz del RDoC y el enfoque transdiagnóstico

Los trastornos afectivos, surgen por alteración de 3 dominios principales, si aplicamos el reciente modelo propuesto por el *Research Domain Criteria* (RDoC) En la BP interesan tres variables y sus respectivos sistemas:

1) Regulación del estrés.

2) Recompensa.

3) Mentalización o cognición social (corresponde al dominio del sistema de procesos sociales, que incluye varios subdominios y niveles de análisis que se pueden consultar en la página web mencionada del NIMH).

Hay un círculo vicioso caracterizado por fallas en la mentalización y sensibilidad a la recompensa. Estos procesos afectan las fases de maduración entre la adolescencia y adultez joven, el sentido de agencia (sentirse dueño de las propias acciones y decisiones) y autonomía que justamente comienza a surgir durante la adolescencia se apoya en la correcta regulación del estrés, los sistemas de recompensa y mentalización.

Nivel molecular y de circuitos

Luyten et al. (21) sugieren la existencia de tres sistemas conductuales que evolucionaron con el fin de adaptarse a las condiciones cambiantes y la complejidad de las relaciones interpersonales: 1) un sistema que involucra el distrés luego de una amenaza de separación respecto de la figura de apego (sistema de estrés/amenaza); 2) un sistema que genera recompensa asociada con factores positivos provenientes del ambiente que incluye la generación de relaciones interpersonales como

Tabla 1

Criterios de diagnóstico de Dominio (octubre 2012)

Dominio de valencia negativa	Dominio de valencia positiva	Sistemas cognitivos	Sistemas para procesos sociales	Activación/Sistemas de modulación
Amenaza aguda (miedo)	Motivación para el acercamiento	Atención	Afiliación y apego	Activación
Amenaza potencial (ansiedad)	Respuesta inicial a la recompensa	Percepción	Comunicación social	Ritmos biológicos
Amenaza sostenida	Respuesta sostenida a la recompensa	Memoria de trabajo	Percepción y entendimiento del sí mismo	Ciclo sueño/vigilia
Perdida	Aprendizaje de la recompensa	Memoria declarativa	Percepción y entendimiento de los otros	_____

las relaciones de apego y 3) un sistema de mentalización y cognición social que favorece la comprensión del sí mismo y los otros en términos de estados intencionales. Estos sistemas pueden verse afectados por amenazas internas y externas dependiendo del contexto y pueden alterar el funcionamiento de los tres sistemas mencionados que conducirían a diferentes formas de trastornos afectivos.

La depresión, cuando forma parte del así llamado espectro bipolar, no es siempre un fenómeno psicopatológico o una mala adaptación. La predisposición genética a la depresión pudo haber sido mantenida en el genoma porque representa hasta cierto límite un mecanismo destinado a finalizar el estrés asociado con la separación o pérdida (22).

La naturaleza conflictiva de los períodos de transición de la niñez a la adolescencia y de esta hacia la adultez joven junto con la reorganización estructural y funcional de los neurocircuitos involucrados en la mentalización, estrés y recompensa durante la adolescencia hasta la adultez joven, pueden en su conjunto si no funcionan en forma integrada y armónica ser factores de riesgo para el desarrollo de trastornos afectivos.

El circuito de estrés se encuentra incluido en los criterios RDoC dentro de los sistemas neuronales de valencia negativa y de regulación del nivel de activación. Considera a los trastornos afectivos como un desorden del desarrollo relacionado con mayor sensibilidad al estrés. Las áreas relacionadas, involucran circuitos que abarcan la amígdala, el hipocampo, la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal y la corteza medial prefrontal (PFC). Estas estructuras se relacionan con la alostasis: la capacidad para adaptarse a las circunstancias externas e internas cambiantes, cuando estos mecanismos fallan se produce una carga alostática (23).

Los sistemas encargados de mantener la alostasis comprenden al eje HPA, el SNA, el sistema metabólico, riñones e intestinos junto con el sistema inmune y sus mediadores en especial el cortisol (23).

La respuesta inicial de hipercortisolemia, puede variar a una respuesta de hipocortisolemia si la situación de estrés se mantiene por tiempo prolongado. Debido al punto de ajuste temprano del sistema de estrés, los investigadores están adquiriendo una perspectiva del desarrollo acerca del estrés como factor de riesgo de espectro bipolar; estructuras como el hipocampo, la amígdala, el sulcus temporal superior y especialmente la PFC experimentan cambios funcionales y estructurales importantes durante la adolescencia, modificando la respuesta al estrés o siendo más sensible a este proceso. Estas áreas están también relacionadas con la mentalización (21).

El RDoC, propone que estrés y el sistema de regulación de la activación representan dominios separados, el estrés y las alteraciones del ritmo circadiano tienen efectos mutuamente reforzadores el insomnio un síntoma frecuente en la depresión, es un estresor poderoso que en sí mismo contribuye a la sobrecarga alostática (23).

Nivel genético

Un campo nuevo y promisorio es el de la epigenética, que hace referencia a los mecanismos genéticos que son influenciados por factores ambientales. Un ejemplo de esto son las

modificaciones epigenéticas de sitios guanina-citosina como resultado de experiencias adversas tempranas y desarrollo de trastornos afectivos, fue comprobado en forma prospectiva en una muestra no clínica en 109 pacientes de 15 años (24).

Más allá de un modelo estrés-diátesis, para explicar la depresión, los criterios actuales consideran diferentes paradigmas de susceptibilidad, es decir la idea que los individuos muestran diferencias marcadas en términos de sensibilidad al ambiente (21).

La plasticidad del individuo y la capacidad de resiliencia le permite adaptarse a un entorno siempre cambiante. Durante períodos críticos los estresores psicofísicos, podrían reprogramar una línea amplia de desarrollo que involucran áreas cerebrales relacionadas con el estrés y sistemas biológicos asociados, como el sistema inmune, el dolor, el sistema metabólico y el sistema reproductivo (23). Los mecanismos epigenéticos pueden jugar un rol importante en este sentido, ya que existe evidencia en constante aumento de que el entorno tiene un importante papel en la variación fenotípica, particularmente en ambientes donde el individuo ha sido expuesto a situaciones traumáticas, éstos hechos llevan a considerar el rol del ambiente ampliado en el espectro bipolar más allá de la fenomenología. La mayor parte de las experiencias adversas tempranas, no ocurren en forma aislada, forman parte de las familias y los entornos de riesgo o “entornos relacionales patogénicos” (24).

Las experiencias adversas, conducen a estrés y anhedonia por la ausencia de afectos positivos y la persistencia de emociones de valencia negativa.

Los sistemas de estrés se solapan con aquellos de procesamiento de los trastornos afectivos e involucran: 1) relaciones sociales y de apego y 2) autonomía/agencia. Por otra parte, también existe relación estrecha entre los circuitos de depresión y apego. Los estímulos que desencadenan conductas de apego se asocian con la activación de circuitos de recompensa que parten del área tegmental ventral (ATV) en el cerebro medio y núcleo accumbens. El circuito de recompensa abarca fibras dopaminérgicas (DA), hacen relevo en núcleos amigdalinos (núcleo de la estría terminal) de allí se dirigen al núcleo accumbens, pálido ventral, tálamo, corteza cingulada anterior y finalmente hacia la PFC (regiones laterales y orbitales); estos circuitos son recíprocos de entrada y salida con control de retroalimentación. El rol central de la neurotransmisión dopaminérgica (DA) dentro del circuito, sería considerado un mecanismo seleccionado por la evolución que favorece la motivación, la unión reproductiva, el cuidado materno y la sobrevivencia de la cría (26). Además de la DA, también parecen intervenir como neurotransmisores la oxitocina, el sistema opioide y cannabinoides, particularmente asociados al dolor y sentimientos de exclusión, pérdida y rechazo especialmente en adolescentes mujeres, a esa edad más propensas a la depresión y los subsiguientes problemas con la mentalización (consultar página web del RDoC para una descripción más exhaustiva).

Nivel epigenético

Nuevamente los procesos epigenéticos pueden modificar las moléculas que intervienen en el sistema de recompensa

como DA y oxitocina, por ejemplo, el apego inseguro infantil, se relaciona con polimorfismos en el gen para el receptor de oxitocina y la depresión unipolar en adultos. La continuidad del apego desde la infancia a la vida adulta puede estar modulada por la presencia del genotipo OXTR (receptor a oxitocina) G/G (guanina) (27).

Nivel de neurocircuitos y neurobiología

La capacidad de mentalización nos diferencia de otras especies ya que incluye las siguientes habilidades: 1) la capacidad de autoconciencia y consciencia reflexiva, es decir un preguntarse quién soy o qué soy que proviene del procesamiento somatocerebral; 2) el esfuerzo de nuestra especie para trascender la realidad física y 3) la capacidad humana para conformar formas complejas de cooperación, comunicación y relación. Sin embargo estas habilidades, paradójicamente confieren vulnerabilidad a padecer trastornos afectivos por las siguientes razones: A) el surgimiento de la autoconciencia y la conciencia reflexiva como camino a la conducta imitativa como parte de la mentalización, trajo consigo emociones sociales, tales como vergüenza, arrepentimiento y culpa, que comúnmente están implicadas en la depresión, B) el esfuerzo específico de la especie por lograr algo en la vida trae consigo no solo representaciones de un estado ideal, junto con la conciencia de ser incapaz de alcanzar las metas y deseos, lo que lleva a sentimientos de angustia, dolor emocional y, en última instancia, impotencia y / o desesperación, y C) el fuerte énfasis de los seres humanos en la relación, la base del aprendizaje social y la transmisión transgeneracional de cultura y conocimiento, trajo consigo la necesidad de sentirse validado y reconocido por los demás; esto se traduce en la experiencia social de uno mismo como digno de ser amado, cuidado, respetado y admirado, pero también crea un riesgo para los sentimientos de depresión cuando estas necesidades se ven frustradas crónicamente (28).

En los trastornos afectivos, se ha observado mal funcionamiento de los circuitos relacionados con la mentalización que incluyen la corteza prefrontal medial (MPFC), amígdala, hipocampo y la parte ventromedial de los ganglios basales. La depresión involucraría fallas para regular afectos negativos, un predominio de la mentalización automática y una posición no reflexiva acerca del sí mismo y los otros (21, 26, 28).

Como ocurre con los sistemas de estrés y recompensa, los circuitos neuronales relacionados con la mentalización sufren una importante reorganización funcional y estructural como resultado de sinaptogénesis en la adolescencia temprana, seguida de poda sináptica en la edad adulta temprana; esto probablemente aumenta la eficiencia de estas redes cerebrales. Por eso, en un momento en que los adolescentes se enfrentan a importantes tareas de desarrollo que implican una redefinición de autonomía y relación, necesitando considerables habilidades de mentalización, su capacidad para estos procesos es un gran desafío debido a un desequilibrio entre los circuitos neuronales que sirven para la mentalización y una región límbica funcionalmente menos madura.

El surgimiento de la sexualidad durante la adolescencia y adultez joven, junto con nuevas formas de agresión y una mayor

presión de grupo, desafían las habilidades de mentalización. Aún más, esto puede explicar la imagen típica de una mayor autoconciencia (y por lo tanto mayor sensibilidad al rechazo) y una creciente comprensión de los costos sociales del fracaso durante aquella etapa y la posibilidad de desorden bipolar.

Las dificultades para afrontar estos cambios pueden conducir a hipermentalización y/o la evitación de la mentalización (hipomentalización) como una forma defensiva de pensar acerca de la naturaleza dolorosa de estas experiencias, tanto la hipermentalización como la hipomentalización pueden ser factores etiológicos de deficiencias en los circuitos de recompensa y conducir a la depresión (21, 26).

Nivel conductual

Las fallas en la mentalización relacionadas con el desorden bipolar congruente con el humor en adolescentes y adultos jóvenes abarcan varios procesos desde el reconocimiento social, la teoría de la mente y la comprensión de situaciones sociales complejas. Resulta aún más importante que estas fallas continuaron en pacientes eutímicos y en aquellos que mostraban recaídas (29). Tanto la severidad como la duración de la depresión comprometen los procesos de mentalización generando un círculo vicioso, una revisión de estudios recientes de depresión subclínica y clínica en adultos encontró que la depresión se encontraba asociada a fallas en la empatía, escasa diferenciación sí mismo-otros y alta sensibilidad a los estados mentales de los otros (21).

En síntesis las ideas expresadas en este apartado basado en criterios modernos de diagnóstico (RDoC), evolutivos y del desarrollo hipotetizan que el desorden bipolar, resulta de fallas en la interacción del sistema de estrés, que conduce a desregulaciones de los mecanismos de recompensa particularmente en las áreas de apego y autonomía con las subsiguientes fallas en la mentalización, se genera una cascada negativa que puede conducir a un síndrome caracterizado como trastorno afectivo clínico o subclínico que impide el despliegue de las distintas etapas del desarrollo, desde la infancia a la adultez joven, pasando por el importante período de la adolescencia.

Apego y desórdenes afectivos

De acuerdo con el grado de capacidad de mentalización y gravedad de la depresión, los componentes deficitarios en la mentalización pueden ser dependientes del contexto, relativas a pérdidas, separaciones o sentimientos de haber fallado a las expectativas depositadas en el sí mismo por los otros y no reflejan fallas globales en la mentalización (28). Por el contrario, los pacientes con depresión pueden mostrarse altamente sensibles a los estados de los otros importantes en su vida y mostrar hipermentalización (excesiva preocupación acerca de los propios estados mentales en uno mismo y en los otros). Por lo tanto, la hipótesis central de la relación entre depresión y las capacidades de mentalización, reflejan la amenaza a la separación, el abandono y el rechazo respecto de las relaciones de apego importantes.

Como fue mencionado más arriba, estos sentimientos, ingresan en un círculo vicioso en el cual a mayor amenaza de separación, se generan ulteriores fallas en la mentalización y en

la capacidad de resiliencia (28), esta situación crónicamente sostenida, refleja algunas cuestiones importantes acerca de la relación de los desórdenes afectivos con la mentalización: 1) el papel central del estrés interpersonal en el inicio y la perpetuación de los trastornos afectivos; 2) la importancia del apego y las relaciones interpersonales como factores importantes en la cronificación de estos; 3) la relación entre depresión y disminución de la resiliencia frente a situaciones de adversidad y 4) la importancia central de las relaciones interpersonales en el tratamiento de la enfermedad bipolar.

El papel de las experiencias adversas, en especial el abuso sexual y el maltrato físico como factor de riesgo de depresión, se encuentra documentado e integrado con visiones modernas de la neurociencia del procesamiento del estrés (30-32, 33). Resulta en primer lugar importante considerar (ver más adelante) que algunas de las áreas centrales del procesamiento del estrés coinciden con las estructuras neuroanatómicas que procesan la mentalización.

De los múltiples neurotransmisores relacionados con los procesos de respuesta al estrés, el CRF que se libera desde el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) marca el comienzo de la respuesta al estrés ya que activa el eje HPA, el principal estímulo para la liberación de CRF es la norepinefrina (NE) liberada desde el locus coeruleus (LC) ubicado a nivel medular, CRF inicia una cascada de activación autonómica, previo relevo en los núcleos de la amígdala (una estructura central para los procesos de mentalización). El hipocampo es la estructura indicada para inhibir la respuesta al estrés vía múltiples conexiones GABA directas e indirectas. La neurotransmisión 5-HT también se encuentra involucrada por la conexión del núcleo del rafe (principal fuente de la 5-HT de acción central) hacia el hipocampo.

El cortisol liberado por la glándula suprarrenal resulta el regulador final de la liberación de CRF mediante mecanismos de retroalimentación positivo y negativo de acuerdo con la situación de estrés y las demandas del organismo (33). La amígdala se activa durante el estrés mediante neuronas catecolaminérgicas ascendentes originadas en el tronco cerebral y por neuronas de asociación corticales involucradas en el procesamiento del estrés vía conexiones directas e indirectas desde la corteza PF orbital y medial, dos regiones fundamentales también en los procesos de mentalización (31). Tanto el PVN como el LC/NE conectan con el sistema dopaminérgico a nivel mesolímbico cortical que envía proyecciones a la CPFM y al núcleo accumbens. El sistema mesocortical se encuentra involucrado en funciones cognitivas y anticipatorias y la actividad DA tiene un efecto supresor sobre el sistema de estrés. Mientras que el sistema mesolímbico se encuentra relacionado con el procesamiento de la experiencia de motivación y recompensa. Como fuera mencionado las experiencias aún cortas de separación (desapego y baja conducta maternante) activan el sistema de estrés mediante mayor expresión de algunos de sus mediadores como el CRF en la amígdala y los núcleos de procesamiento de NE, mientras que se genera una disminución de la actividad inhibitoria GABA que podría limitar la respuesta al estrés, las investigaciones se orientan a un aumento del estrés frente a experiencias de separación

mediada por la disminución del tono GABA en las estructuras centrales de procesamiento como la amígdala lo cual contribuye a aumentar la actividad CRF.

Las regiones neuronales dañadas por el estrés proveniente de las experiencias adversas tempranas tienen múltiples consecuencias en los procesos de mentalización, por ejemplo, atrofia neuronal por toxicidad de los mediadores del estrés en la región CA3 del hipocampo, disminución de la división y el largo de las dendritas apicales en la misma región, con el consiguiente compromiso de los procesos cognitivos. La experiencia continua de estrés puede conducir a mayores cambios por neurotoxicidad, como la reducción permanente de las neuronas del hipocampo y reducción de la neurogénesis, procesos fisiopatológicos relacionados con depresión.

En síntesis, los cambios similares (y por lo tanto posiblemente relacionados) entre los desórdenes afectivos y el estrés son los siguientes:

- Incremento de la concentración basal del cortisol.
- Sistema HPA no supresor (reducción de la retroalimentación negativa hacia la hipófisis y el hipotálamo), puede ser evaluado por test de dexametasona no supresor.
- Respuesta plana de ACTH frente a la administración exógena de CRF.
- Incremento de la actividad central de CRF medido como aumento de los niveles de este transmisor en LCR.
- Disminución del *binding* de CRF a receptores en la corteza frontal en las víctimas de suicidio.
- Reducción de la sustancia gris en la región subgenual de la PFC.
- Reducción del metabolismo de glucosa en la VMPFC y en la región dorsal de la corteza cingulada anterior.
- Variaciones estructurales en el hipocampo (hallazgo variable).

En consonancia con estas observaciones, Bateman et al., (28) consideran que el apego inseguro media la relación entre las experiencias adversas tempranas y la vulnerabilidad a los desórdenes afectivos en la vida adulta mediante dificultades en la regulación emocional, respuesta al estrés y fallas ejecutivas en la resolución de problemas.

Conclusiones

A pesar de haber sido descripto hace cientos de años y de haber logrado un control terapéutico farmacológico hace más de 50 años con el advenimiento del litio, el desorden bipolar, no resulta del todo comprendido y su ubicación nosológica continúa siendo discutida. Los aportes constantes de Akiskal y los autores europeos, siembran a mi criterio una mayor complejidad a la clasificación y un número normalmente alto de la población padecería alguna forma de BP, más allá de las tasas de la prevalencia oficial, esta situación crea dificultades adicionales tanto para el clínico como para los pacientes que resultan evidentes, por ejemplo, muchos pacientes que presentan trastorno límite de la personalidad, serían incluidos en la categoría de espectro y de temperamento hipertímico de acuerdo con las investigaciones de Akiskal et al. y recibirán tra-

tamientos poco efectivos. No está comprobada la efectividad de los estabilizadores del humor de acuerdo a la base de datos más consultada y basada en cientos de ensayos clínicos, me refiero a la Cochrane Library (34), utilizando la palabra clave “espectro bipolar” arroja un solo resultado en el cual resalta cierto efecto beneficioso de la oxcarbacepina pero en la fase aguda de la enfermedad bipolar.

A mi criterio los conceptos de Kraepelin para la enfermedad maníaco-depresiva siguen teniendo una validez indudable, coincido con las ideas del psiquiatra alemán de considerar a la enfermedad maníaco-depresiva como un trastorno cíclico con períodos libres de enfermedad, aunque estos pueden mostrar alteraciones del temperamento que predisponen al trastorno mayor. Mi posición es de alguna manera kraepeliniana, no diagnosticaría bipolaridad en ausencia de episodios claros de manía u hipomanía sin que se haya presentado algún episodio depresivo severo. El intervalo libre de enfermedad podría

tener un temperamento subumbral de orden hipomaniaco o distímico.

El ambicioso proyecto del NIMH puede con el tiempo poner claridad en cierto caos nosológico y acceder a un tratamiento más específico. El problema con el proyecto es que se encuentra en sus inicios y depende en gran medida de la investigación básica, resulta poco accesible a la aplicación por parte de los clínicos a menudo atareados con gran cantidad de pacientes y todavía se encuentra en ciertas etapas preliminares especialmente en sus variables neurobiológicas y genéticas, ya que las investigaciones más recientes (35) no consideran a la BP como un desorden solo ligado a la neurotransmisión serotoninérgica (uso de antidepresivos en la fase depresiva) o dopaminérgica (indicación de antipsicóticos en ambas fases). Hasta que estos hechos no se investiguen en mayor profundidad, resulta adecuado guiarse por los criterios oficiales vigentes, aunque existan varias formas de diagnosticar BP.

Bibliografía

- 1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- 2. Angst J. The bipolar spectrum [Editorial]. *British Journal of Psychiatry*. 2007; 190: 189-191.
- 3. Akiskal H, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America*. 1999; 22(3): 517-534.
- 4. Paris J. *Overdiagnosis in psychiatry*. New York: Oxford University Press; 2015.
- 5. Marneros, A. Expanding the group of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2001; 62: 39-44.
- 6. Paris J. *The bipolar spectrum: diagnosis or fad?* New York: Routledge; 2012.
- 7. Paris J. *The bipolar spectrum: a critical perspective*. *Harv Rev Psych*. 2009; 17: 206-213.
- 8. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 194: 1-89.
- 9. Cowdry R. Psychopharmacology of borderline personality disorder: a review. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1987; 48 (Suppl 2), 15-22.
- 10. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2001.
- 11. Cohen DE. Pautas para el tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite de la personalidad (guías prácticas APA). *Psicofarmacología*. 2009; 55: 10-17.
- 12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition, Washington DC: American Psychiatric Association 1994.
- 13. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and control probands. 1982; *Arch Gen Psychiatry* 39:1157-1167.
- 14. The ICD-10 Classifications of mental and behavioural disorders: clinical description and diagnostic guideline, Geneva Switzerland; 1992.
- 15. Akiskal H. The bipolar spectrum-the shaping of a new paradigm in psychiatry. *Current Psychiatry Reports* 2002; 4:1-3.
- 16. Ghaemi N, Ko JY, Frederick AB, Goodwin FK. Cade's disease and beyond: misdiagnosis, antidepressant use and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*. 2002; 2:125-134.
- 17. Cuthbert B, Insel T. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*. 2021; 11: 126.
- 18. Insel T. The NIMH research criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014; 171: 395-397.
- 19. Sharp, C., Fowler, J., Salas, R., Nielsen, D., Allen, J., Oldham, J., Kosten, T., Mathew, S., Madan, A., Frueh, B. and Fonagy, P., 2016. Operationalizing NIMH Research Domain Criteria (RDoC) in naturalistic clinical settings. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 80:187-212.
- 20. Etkin A, Cuthbert B. Beyond the DSM: Development of a Transdiagnostic Psychiatric Neuroscience Course. *Academic Psychiatry*. 2014; 38(2):145-150.
- 21. Luyten P, Fonagy P. The stress-reward-mentalizing model of depression: an integrative developmental cascade approach to child and adolescent depressive disorder based on the Research Domain Criteria (RDoC) approach. *Clin Psychol Rev*. 2018; 64: 87-98.
- 22. Nesse, RM. Is depression and adaptation. *Arch Gen psychiatry*. 2000; 57: 14-20.
- 23. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*. 2007; 87: 873-904.
- 24. Essex MJ. Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Dev*. 2013; 84 (1): 58-75.
- 25. Cicchetti D, Toth SL. Child maltreatment. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2005; 1: 409-438.
- 26. Cohen, DE. Una visión actual de la neurobiología del trastorno límite de la personalidad centrada en la mentalización y el procesamiento emocional. *Psicofarmacología*. 2016; 9:9-23.
- 27. Raby KL, Cicchetti D, Carlson EA, Egeland, B, Collins WA. Genetic contributions to continuity and change in attachment security: A prospective, longitudinal investigation from infancy to young adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013; 54: 1223-1230.
- 28. Bateman A, Fonagy P. *Handbook of mentalizing in mental health practice*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2012.
- 29. Billeke P, Boardman S, Doraiswamy PM. Social cognition in major depression: a new paradigm? *Transl Neurosci*. 2013; 4: 437-447.
- 30. Cohen DE. Las bases neurobiológicas del trastorno límite de la personalidad [Internet]. Buenos Aires: Editorial Autores de Argentina; 2020. Disponible en: Kindle Amazon.com
- 31. Cohen DE. Una visión actual de la neurobiología del trastorno límite de la personalidad centrada en la mentalización y el procesamiento emocional. *Psicofarmacología*. 2016; 9:9-23.
- 32. Fearon P, Shmueli-Goetz Y, Viding E, Fonagy P, Plomin R. Genetic and environmental influences on adolescent attachment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013; 55(9):1033-1041.
- 33. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff, CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry*. 2000; 48: 778-790.
- 34. Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Oxcarbazepine for acute affective episodes of bipolar disorder. 2011 [citado 6-9-21] disponible en <https://www.cochrane.org/search/site/bipolar%20spectrum>
- 35. Vieta E, Berk M, Schulze T, Carvalho A, Suppes T, Calabrese J et al. Bipolar disorders. 2021. *Nat Rev Disease Primers*. 2018; 4: 1-15.

Dr. Héctor Alejandro Serra¹, Dr. Alexis Mejías Delamano², Dr. Santiago Muñoz³

Fecha de recepción: 10 enero de 2022
Fecha de aceptación: 24 febrero de 2022

1. Médico (UBA). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Director de las Diplomaturas en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES).

2. Médico (UBA). Médico Especialista en Psiquiatría. Médico Especialista en Medicina Farmacéutica (UBA). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente de la materia Neuropsicofarmacología, Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología (UBA). Coordinador de las Diplomaturas Universitarias en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES). Socio fundador y Presidente de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

3. Médico (UBA). Médico Especialista en Psiquiatría. Magister en Psicofarmacología. Neuroscience Education Institute (NEI). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente de la materia Neuropsicofarmacología, Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología (UBA). Coordinador de las Diplomaturas Universitarias en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES). Socio fundador y Tesorero de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

Aumento de peso por antipsicóticos, sus efectos en los tejidos

Resumen

La cada vez más alta prevalencia del síndrome metabólico (SM) en la población humana aumenta y acelera la evolución de las enfermedades crónicas de la esfera cardiovascular-metabólica, entre ellas, la pandemia diabética y la hipertensión arterial con sus consiguientes secuelas. Por otro lado, la dispensa de medicamentos aumenta continuamente, año tras año; en parte por la aparición de nuevos tratamientos que han cambiado y mejorado la expectativa de vida, y en parte por el marketing aplicado, ya que el ser humano es proclive al consumo de los mismos. No es de extrañar entonces que a las posibles causas generales del SM, se agregue la generada por uso de varios fármacos que como efecto adverso lo desencadena. Son ejemplos, los psicofármacos y anticonvulsivantes, los antihistamínicos clásicos, los antirretrovirales inhibidores de la proteasa, ciertos antibióticos como las quinolonas, los corticoides y varios más. Paradójicamente, muchas de estas moléculas son de amplia prescripción y consumo como consecuencia de las complejas situaciones socio-culturales que se presentan en el devenir diario de las sociedades.

Hace más de 10 años hemos advertido el problema en nuestro medio con relación al uso de psicofármacos en general y a los antipsicóticos (AP) en particular como desencadenantes de SM publicando una revisión sobre el tema; asimismo, en la misma revisión se establecieron algunas recomendaciones para la prevención/reducción del mismo en la población vulnerable, en concordancia con el Consenso Americano Intersocietario sobre antipsicóticos, diabetes y obesidad de ese tiempo.

Por todo lo mencionado, son objetivos de esta presentación revisar, siguiendo la biología de sistemas, los distintos procesos por los cuales los psicofármacos, especialmente los AP, pueden desencadenar SM; a la vez que mostrar, en lo posible, aquellos mecanismos moleculares conocidos y cuál podría ser la contribución de la patología de base en su desarrollo.

Palabras clave

Síndrome metabólico – Lípidos – Antipsicóticos – Biología molecular.

Serra Héctor Alejandro Serra, Muñoz Santiago. "Aumento de peso por antipsicóticos, sus efectos en los tejidos". *Psicofarmacología* 2021;128:14-17.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

Actualmente el síndrome metabólico es una patología muy frecuente en la población general. Esta problemática de salud no es ajena a los pacientes psiquiátricos, especialmente aquellos que presentan diagnóstico de esquizofrenia y trastorno bipolar. El síndrome metabólico es un conjunto de signos físicos y bioquímicos como obesidad, dislipemia y disglucemia de etiología imprecisa que, a partir de la cuarta década de vida, predispone al desarrollo de enfermedad vascular, endocrinopatías, trastornos osteoarticulares y neoplasias con importante

morbimortalidad. Hoy día, el síndrome metabólico ha sufrido una conversión epidémica mundial que, vista en perspectiva, se debería al estilo de vida adoptado por el ser humano en los últimos tiempos, aun zanjando sus idiosincrasias étnico-socio-culturales.

Por otro lado, la aparición de nuevos tratamientos farmacológicos ha mejorado la expectativa y calidad de vida de los enfermos. Sin embargo, como estas moléculas no son inocuas y en general deben recibirse en forma prolongada, esto ha condicionado la aparición de nuevas situaciones que otrora

antidepresivos tricíclicos y antihistamínicos clásicos (aunque muchas veces el empleo de difenhidramina, clorfeniramina o hidroxizina es corto y esporádico). En cambio, para los receptores 5-HT_{2c} no se aplica lo dicho ya que presentan actividad constitutiva estimulando las neuronas que lo expresan, como las POMC/CART, sin necesidad de neurotransmisor. La variedad 5-HT_{2c} es la que menos se expresa en el sistema nervioso central y, además, es una de las pocas proteínas que sufren edición postranscripcional, la cual modifica dicha actividad basal. Los antipsicóticos atípicos tetracíclicos: clozapina, olanzapina y quetiapina, y el antihistamínico ciproheptadina son agonistas inversos 5-HT_{2c}, mientras que los atípicos haloalquil derivados: risperidona, ziprasidona y aripiprazol son antagonistas puros. De los mencionados, los agonistas inversos exhiben mayor actividad orexígena, explicable por la supresión de la actividad constitutiva 5-HT_{2c} sobre las neuronas blanco que dejan de estar estimuladas en forma tónica. Asimismo, a nivel del Locus Coeruleus (LC) interneuronas GABAérgicas expresando también receptores 5-HT_{2c} generarían un tono basal inhibitorio sobre las neuronas noradrenérgicas que activan la conducta orexígena; la interacción de estos agonistas inversos a ese nivel crearía una inhibición de la inhibición con descarga de noradrenalina en el hipotálamo activando el apetito.

2) Interferencia sobre la neurotransmisión autonómica:

El sistema nervioso parasimpático es un estimulante adicional de la secreción insulínica a través de la presencia de mAChR tipo 3; mientras que el simpático es un inhibidor potente mediante receptores α_1 , ambos ubicados sobre las propias células beta. Así se pensó que estos receptores podrían generar cuadros metabólicos o integrarse con otros defectos para ocasionarlos a través de una disfunción insulínica. La hipótesis más sencilla señala que el bloqueo persistente mAChR y α dado por antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos podría respectivamente menoscabar o sobrecargar la capacidad funcional beta, promoviendo hipo e hiperinsulinemias alternantes transitorias con las consecuencias previstas. Sin embargo, una serie de evidencias contradictorias diluirían la importancia de estos mecanismos autonómicos; por ejemplo, los anticolinérgicos antiespasmódicos no promueven cambios en la secreción de insulina en forma apreciable, la clozapina (antipsicótico atípico) produce sialorrea, efecto estimulante más que antagonístico de los mAChR, y estudios en animales de experimentación muestran que el efecto modulador autonómico de la secreción insulínica dependería de varios mecanismos incluso parácrinos.

El tejido adiposo y su relación con los antipsicóticos atípicos

Es ya conocido que el tejido adiposo se incrementa en los casos de aumento de peso por el efecto adverso de los antipsicóticos atípicos. Se postulan varios mecanismos por los cuales los antipsicóticos atípicos podrían ejercer el efecto adverso tan frecuente de aumento de los depósitos de lípidos a saber:

Efecto de los antipsicóticos de segunda generación sobre la diferenciación de los adipocitos blancos

Las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides SREBP (*sterol regulatory element-binding protein*), constituidas por SREBP 1a, 1c y SREBP-2 presentan un rol regulatorio en la diferenciación de los preadipocitos en su pasaje un adipocito maduro. Las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP) son una familia de factores de transcripción que regulan la biosíntesis de lípidos y la adipogénesis mediante el control de la expresión de varias enzimas necesarias para la síntesis de colesterol, ácidos grasos, triacilglicerol y fosfolípidos.

Ensayos in vitro sobre preadipocitos murinos 3T3-L1 en los que se los trataba con Olanzapina presentaban una activación de SREBP 1. Asimismo, se ha documentado que clozapina induce la expresión de SREBP-1 en las etapas tempranas y tardías de la diferenciación de células madre derivadas de tejido adiposo humano. Estos ejemplos junto a otras modificaciones moleculares específicas en los adipocitos muestran como los antipsicóticos de segunda generación están involucrados en el aumento de expresión de SREBP con el consiguiente efecto lipogénico.

Efecto de los antipsicóticos de segunda generación en la función endocrina del tejido adiposo

Para iniciar podemos nombrar a una famosa adipocina, la adiponectina, que es una de las moléculas más relevantes secretadas por los adipocitos. Esta proteína modula caminos de metabolización de los hidratos de carbono, lípidos y procesos vasculares en base a sus propiedades antiinflamatorias, anti-aterogénicas y sensibilizante de insulina. No hay al momento una corriente homogénea de pensamiento en torno a la expresión de adiponectina, debido a que se encuentran en la literatura ensayos donde el tratamiento con distintos antipsicóticos de segunda generación brinda resultados diferentes, es decir, en algunos aumenta la expresión de adiponectina mientras en otros disminuye.

Podemos también nombrar a otra adipocina, la leptina, que está ampliamente relacionada al aumento de la grasa del cuerpo. Presenta función moduladora sobre la ingesta de comida, así como también sobre el gasto energético. Se ha reportado que la exposición de los pre-adipocitos 3T3-L1 a clozapina por 2 o 10 días, produce una disminución en los niveles de ARNm de leptina así como también disminuye su secreción en el medio de cultivo. Es de interés nombrar que en este estudio los autores también testearon en las células de prueba 3T3-L1 a los principios activos difenhidramina, e histamina, donde se falló en la modificación de los niveles de leptina. Esto sugiere que los procesos que involucran la leptina no estarían mediados a través de los receptores H1. Por otro lado, el tratamiento con serotonina sí generó una disminución en la secreción en comparación con las células control, al mismo tiempo, no se encontró en los testeos una función sinérgica o aditiva cuando se combinó con la clozapina.

Discusión y conclusiones

El SM relacionado al uso de psicofármacos es un problema evidente que reduce la expectativa de vida de los pacientes psiquiátricos; por ello, cuanto más se conozca sobre él, mejor podrá ser resuelto.

Sin embargo, 3 puntos deben ser señalados al analizar este problema.

Primero, las observaciones clínicas no siempre se correlacionan con las experimentales así que muchas veces no es fácil de interpretarlas. Esta debilidad podría deberse en parte a la duración de los estudios con psicofármacos; estos son de corto plazo (meses) mientras que los tratamientos prescritos los exceden ampliamente (años). Por ello se recurre a modelos como los comentados para suplir estas discrepancias. Stahl y colaboradores han propuesto un “modelo de autopista” para explicar la evolución del SM inducido por AP; no obstante, más que un camino recto a un punto, el SM inducido por psicofármacos sería un círculo sin salida; la ganancia de peso por hiperorexia es evidente para los AP y los antidepresivos tricíclicos pues el bloqueo agudo de los GPCRs aminérgicos interfiere sobre las vías centrales de control de ingesta y recompensa. Sin embargo, las acciones intracelulares analizadas parecen ser lo suficientemente fuertes para iniciar y continuar por tiempo indefinido manifestaciones como obesidad, dislipemia, etc.; acciones que se retroalimentan y que conducen a la falla insulínica cuando el páncreas endócrino no puede sustentar la situación, y así para comenzar de nuevo con un cuadro agravado con intolerancia a la glucosa y trastornos vasculares. Evidentemente, aquellos fármacos que cuenten con más de un mecanismo, como los AP atípicos y los antimaníacos,

y sean expuestos por más tiempo más eficientes serán a la hora de generar SM.

Segundo, existe cierta falta de conocimiento sobre cuánto puede contribuir la patología de base a la génesis de SM en estos pacientes. Ya Allison y colaboradores muestran en su metaanálisis que la esquizofrenia por sí sola cursa con ganancia de peso leve pero significativa, aunque no le adjudican importancia. Se han sugerido como posibles causas de la misma la inactividad o el sedentarismo, junto al tabaquismo y al patrón alimentario actual; pero este enfoque sencillo se ve contrastado por varias observaciones que sugieren predisposición al SM en las enfermedades mentales.

Y tercero, un aspecto poco claro es cuánto puede influir la carga genética de cada paciente para favorecer o no la aparición de SM ante el uso de alguno de los fármacos en particular. Se ha escrito mucho sobre el polimorfismo en la región promotora del gen para el receptor 5-HT_{2c} (cambio de citosina por timina o C/T en posición -759) y ganancia de peso por AP atípicos. Sin embargo, el alelo C es proclive al aumento de peso tanto en individuos sanos como en enfermos tratados con AP.

En suma, se podría admitir que los psicofármacos desencadenan SM porque crean un desacople entre las señales neuroendócrinas externas (inhibición a nivel de los receptores) y los reguladores metabólicos intracelulares (por activación metabólica directa) y ello cause el círculo sin salida donde las terapias higiénico-dietéticas y farmacológicas que se indiquen tiendan al fracaso. Pero, cuidado, el terminar en diabetes tipo 2 o en sus complicaciones implica también descuido profesional y subvaloración de la situación.

Bibliografía

- Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. Obesity, metabolic syndrome, and diabetes: Cardiovascular implications and therapy. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 752-64.
- Bertolio, R., Napoletano, F., Mano, M. et al. Sterol regulatory element binding protein 1 couples mechanical cues and lipid metabolism. *Nat Commun* 10, 1326 (2019).
- Bonnavion P, Mickelsen LM, Fujita A, de Lecea L, Jackson AC. Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: Cell types, circuits and behaviour. *J Physiol* 2016; 594: 6443-62.
- Calzada Leon, et al. Reguladores neuroendocrinos y gastrointestinales del apetito y la saciedad. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 65(6), 468-487.
- Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuillez C, Bourin M. 5-HT_{2c} receptors in psychiatric disorders. A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 66: 120-35.
- Chen, C.C., et al., Overexpression of Insig-2 inhibits atypical antipsychotic-induced adipogenic differentiation and lipid biosynthesis in adipose-derived stem cells. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 10901,
- Fadel DO, Barbat R, Plotquin Y, Serra HA. Los antipsicóticos y su influencia en la generación del síndrome metabólico y de cardiopatías. *Psicofarmacología* 2005; 5(32): 27-33.
- Ferreira V, Grajales D, Valverde ÁM. Adipose tissue as a target for second-generation (atypical) antipsychotics: A molecular view. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020 Feb;1865(2):158534.
- Heymsfield, S.B., et al., Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*, 1999. 282(16): p. 1568-75.
- Kurzthaler, I. and W.W. Fleischacker, The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001. 62 Suppl 7: p. 32-7.
- Manu, P., et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015. 132(2): p. 97-108.
- Pillinger T, Beck K, Stubbs B, Howes OD. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017; 211: 339-49.
- Serra HA, Fadel DO. Síndrome metabólico y psicofármacos, un fenómeno creciente y peligroso. Parte 1. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* 2017; 24: 14-26.
- Serra HA, Fadel DO. Síndrome metabólico y psicofármacos, un fenómeno creciente y peligroso. Parte 2. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* 2017; 24: 66-72.
- Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: Atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic first? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 171-9.
- Trujillo, M.E. and P.E. Scherer, Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*, 2005.257(2): p. 167-75.
- Watts AG. The structure of the neuroendocrine hypothalamus: The neuroanatomical legacy of Geoffrey Harris. *J Endocrinol* 2015; 216: T25-39.
- Ye, J. and R.A. DeBose-Boyd, Regulation of cholesterol and fatty acid synthesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011. 3(7).
- Yeo SH, Colledge WH. The role of Kiss1 neurons as integrators of endocrine, metabolic and environmental factors in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 188.

Nuevos antidepresivos no monoaminérgicos en depresiones severas con riesgo de vida

Resumen

La revisión de la efectividad antidepresiva en fármacos utilizados antes del período de los antidepresivos monoaminérgicos, es una consecuencia de la ausencia de respuesta en un tercio de la población y de la discapacidad en la edad productiva de la vida.

Se suma la depresión severa con riesgo de vida, en la que otros antidepresivos con diferentes mecanismos no monoaminérgicos de acción, parecen ser más efectivos que estos fármacos indicados en los últimos 40 años.

De este modo se abren nuevas líneas de investigación para el desarrollo de nuevos *targets* farmacológicos, para coadyuvar, optimizar o reemplazar a los antidepresivos ya existentes.

Palabras clave

Astroglia – Ketamina – Canales de K⁺: Kir.4.1 – Buffer de K⁺ – Mecanismos de acción no monoaminérgicos – Nuevos antidepresivos.

Pérez Vargas María Sol. "Nuevos antidepresivos no monoaminérgicos en depresiones severas con riesgo de vida". *Psicofarmacología* 2022;128:18-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Al Doctor Zieher por sus aportes continuos a las neurociencias y ser un importante incentivo para sus alumnos.

La depresión es un trastorno multifactorial y poligénico, caracterizada por alteraciones en los neurotransmisores, vías de señalización, y receptores entre otros, en los que interviene la genética y la epigenética (1).

Se deben tener en cuenta también los antecedentes familiares, la cronobiología, los procesos inflamatorios y el estrés.

Afecta a más de 300 millones de personas en el mundo e impone una pesada carga económica a la sociedad y a las familias.

La carga total de las enfermedades relacionadas con la salud mental se ha incrementado en casi un 40 % en los últimos 20 años.

La depresión se ubica entre las enfermedades más comunes y costosas de todos los desórdenes psiquiátricos.

Aproximadamente una de cada cuatro mujeres y uno de cada seis hombres pueden experimentar depresión durante su vida y hasta el 65 % de los individuos tienen episodios recurrentes de esta enfermedad.

La prevalencia es mayor en adolescentes y jóvenes.

Se suma a que aproximadamente el 50 % no realizan tratamiento (2).

Estudios epidemiológicos han estimado que las tasas de recaídas y recurrencias durante un tratamiento continuado con antidepresivos constituyen entre el 10 % y 30 % aproximadamente (1).

El importante impacto negativo que puede tener la depresión en el funcionamiento emocional, social y ocupacional de una persona requiere que se prioricen medidas efectivas de prevención y tratamiento.

Se deben considerar a los pacientes que presentan criterios para depresión resistente.

El uso de antidepresivos ISRS y SNRI son los más comúnmente usados en depresión.

Casi a dos tercios de los pacientes que no logran la remisión, se los considera “resistentes al tratamiento”: habiéndose utilizado 2 antidepresivos previos en tiempo y forma, con leves o sin resultados con dosis máximas.

Las guías para los primeros tratamientos parecen ser seguidas por la mayoría de los médicos, mientras que en el tratamiento de los pacientes que reúnen criterios de Depresión Resistente, el tratamiento es arbitrario posiblemente debido a la falta de especificidad en estas guías (4).

El estrecho foco de las terapias farmacológicas antidepresivas que se centran en la modulación de la transmisión de monoaminas constituye una limitación, que puede contribuir a las altas tasas de pacientes refractarios al tratamiento. En este sentido, los pacientes que no responden a dichos tratamientos que se centran en los mecanismos monoaminérgicos tienen pocas opciones terapéuticas alternativas (1).

Además, si bien el agregado de agentes antipsicóticos atípicos como la cariprasina, la olanzapina, el brexpiprazol, aripiprazol a los antidepresivos tradicionales, optimizan la terapia de la depresión, un importante número de pacientes continúa sufriendo esta debilitante enfermedad (2).

Nuevas hipótesis se han desarrollado y se han retomado otras, como consecuencia de estas cifras, así como antiguos fármacos empezaron a ser más profundamente estudiados y sus derivados como nuevos *targets*.

En la depresión hay elevada respuesta a la información negativa y apagada a la información positiva, lo cual se relaciona con alta respuesta de la Amígdala y baja respuesta en el núcleo accumbens respectivamente.

Estas estructuras están reguladas por la Habénula una de cuyas áreas la HbL (habénula lateral) es la estructura central que media la respuesta para los estados emocionales negativos y el balance entre la amígdala y el núcleo accumbens.

En el estrés crónico por derrota social hay disminución de la sustancia gris y de la glía en la corteza prefrontal, área de la cognición y en la ACC (corteza cingulada anterior) (2).

Uno de los más importantes descubrimientos en Neurociencias fue demostrar que los astrocitos tienen estrecha relación con las neuronas y, por lo tanto, intervienen en el procesamiento de la información en el cerebro (3).

Las investigaciones se han centrado en las interacciones astrogliá-neuronas en las sinapsis tripartitas, donde los astrocitos se envuelven estrechamente alrededor de los sitios

presinápticos y postsinápticos (3).

El estrés leve crónico inducido por corticoides produce un comportamiento anhedónico y conduce a la depresión afectando (6):

1. la liberación del glutamato y GABA (ácido gamma aminobutírico),
2. el tráfico del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro),
3. la morfología de las dendritas en roedores vulnerables al estrés (6).

Respuesta de la Habénula lateral al estrés

La actividad neuronal de la habénula lateral se vio aumentada en animales estresados en comparación con animales control en diferentes paradigmas de stress animal.

La disfunción de la HbL (habénula lateral) durante el estrés y la aparición consecuente de síntomas depresivos constituyen un blanco prometedor para nuevas terapéuticas farmacológicas.

Los canales de K⁺ (Kir4.1) presentan un patrón distinto de expresión en los astrocitos.

La astrogliá con los canales Kir4.1 de K⁺ en la HbL conducen las descargas neuronales en la depresión.

En la depresión, la *up regulation* de los canales Kir4.1 puede causar un mayor *clearance* de potasio extracelular, lo que lleva a una hiperpolarización neuronal.

El canal Kir4.1 en la HbL podría ser un blanco para el tratamiento de la depresión clínica.

La clave más importante de la función de los astrocitos es en el mecanismo de mantenimiento del buffer de K⁺. Este control del buffer de K⁺ impide que salga al LEC (líquido extracelular).

Hay una estrecha relación entre el buffer espacial de potasio y el glutamato (3).

Los efectos de la ketamina en el funcionamiento de las neuronas de la habénula lateral (HbL)

Yang et al. (2018) reportaron que la ketamina ejerce efectos similares a los antidepresivos mediante la inhibición de las descargas aumentadas de los potenciales de acción dependientes del receptor NMDA en la HbL. También se observó la participación de canales de calcio tipo T sensibles a bajos voltajes en la generación de descargas aumentadas en la actividad de la HbL.

El aumento en la actividad de la descarga neuronal en la habénula lateral (HbL) es esencial para que se desencadene una depresión (5).

La *up regulation* de Kir4.1, como el canal de potasio rectificador hacia el interior celular, está fuertemente implicada en el proceso de *buffering* del exceso de K⁺ extracelular en las sinapsis tripartitas.

Por lo tanto, los astrocitos regulan la excitabilidad de las neuronas a través de la regulación de iones y agua, manteniendo la homeostasis en las sinapsis. Los astrocitos, metabolizan neurotransmisores como GLU y GABA y secretan varias sustancias

neuroactivas (gliotransmisores, neurotrofinas y citoquinas).

Los canales Kir4.1 y Kir4.1 / 5.1 permiten que grandes corrientes de K⁺ sean conducidas hacia el interior de la célula, sosteniendo el equilibrio de K⁺ y corrientes moderadas de K⁺ hacia el exterior.

Estos canales, están acoplados a la captación de glutamato por aminoácidos excitatorios (EAAT1) y (EAAT 2) y agua a través de aquaporin-4 (AQP4) los cuales son incorporados a los astrocitos.

También se sabe que las poliaminas que existen en las células en concentraciones relativamente altas, así como el Mg²⁺, están involucradas en las propiedades rectificadoras de los canales Kir4.1 y Kir4.1 / Kir5.1 al inactivar la compuerta del canal en potenciales de membrana despolarizados.

El BDNF es la molécula esencial para el desarrollo de la fisiopatología de la depresión en el cerebro ya que se encuentra involucrado en la modulación del LTP, inductor de la plasticidad neuronal.

El BDNF mediante mecanismos moleculares subyacentes favorece la plasticidad sináptica (crecimiento neuronal y sinaptogénesis, desarrollo neuronal, sobrevivencia neuronal y mantiene una gliosis activa).

La liberación considerable de cifras elevadas de K⁺ durante la fase de repolarización neuronal, consiste en que si esta fase es incorrecta o eleva el K⁺ a 10 mM o más en el LEC (líquido extracelular) se producen descargas neuronales atípicas, como ocurre en la depresión.

Los astrocitos, lo transportan a regiones de menor (K⁺) cantidad como los microvasos.

Los canales Kir4.1 conducen grandes corrientes de K⁺ hacia el interior de las células y más pequeñas (sensibles a Ba²⁺), hacia el exterior, que ilustran las características de la rectificación en el interior (9).

El estrés crónico induce anhedonia y cambios en la liberación de glutamato, alteraciones en la morfología de las dendritas por la falta de BDNF en los estados depresivos. Esta neuroarquitectura es restaurada por la acción de la ketamina (5).

Las neuronas de la habénula lateral se proyectan a áreas del mesencéfalo (la sustancia negra compacta, el área tegmental ventral y el núcleo dorsal del rafe) y controlan las actividades que están involucradas en la liberación de dopamina y neurotransmisores como 5-HT.

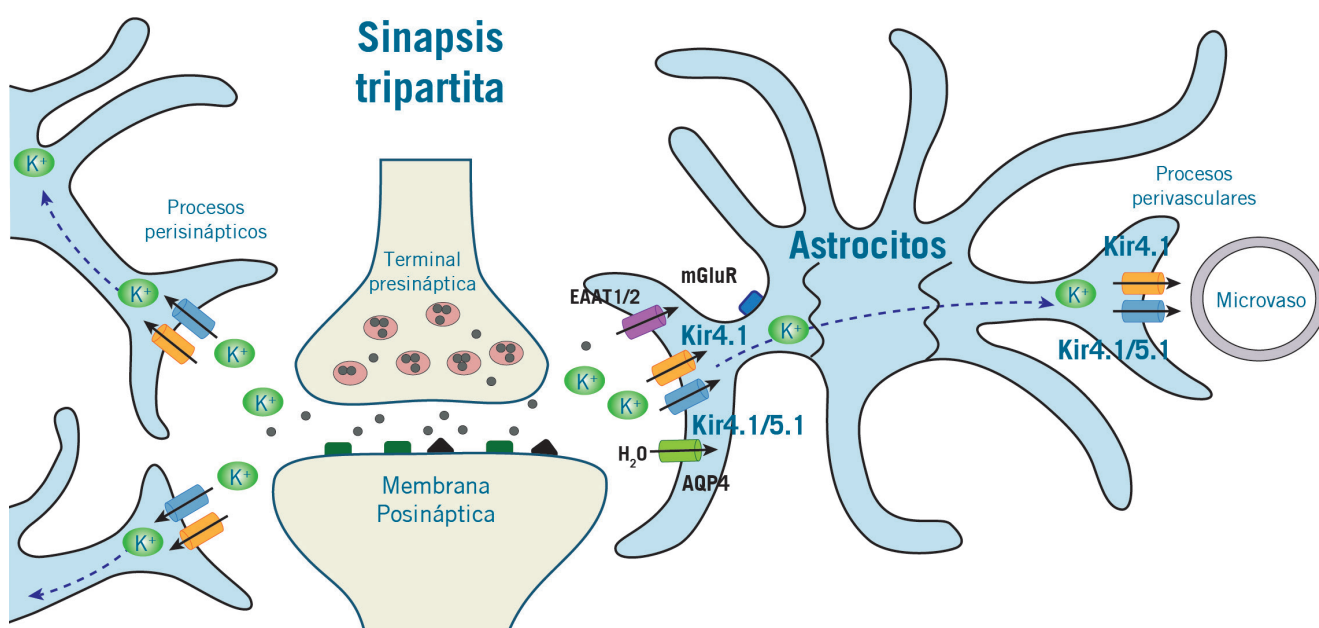
En un reciente estudio que aplicó un modelo animal de depresión inducida por estrés, se demostró que la HbL tiene una elevada activación del factor de transcripción CREB (proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico) tal como reflejan los niveles de fosforilación de CREB, y la facilitación de la potenciación sináptica a largo plazo (LTP).

Se demostró que la unión de CREB al promotor del BDNF y el consecuente *up regulation* de la expresión del BDNF es iniciada por la entrada de calcio en la célula (9).

El potencial mecanismo de los canales Kir4.1 puede ser explicado por 2 puntos de vista:

1. Regulación de la excitabilidad neuronal por el buffer espacial de K⁺
2. Regulación de la expresión del BDNF en los astrocitos

Figura 1



La actividad de las neuronas glutamatérgicas de la HbL bloquea la acción de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo que son responsables del procesamiento de la información y del circuito de la recompensa (9).

El BDNF disminuido está implicado en el desarrollo de trastornos depresivos y se sabe que éstos están asociados con la degradación morfológica de las estructuras límbicas, por ejemplo, la retracción dendrítica, la disminución de la neurogénesis, y la supervivencia neuronal. Se cree que estos eventos son causados por alteraciones metabólicas o por una menor expresión del BDNF, especialmente ante la exposición al estrés crónico.

También se ha reportado que múltiples polimorfismos en el gen del BDNF están asociados con los trastornos depresivos. Asimismo, las drogas antidepresivas incrementan tanto la expresión neuronal como astrocítica del BDNF en el hipocampo, en la corteza prefrontal y restauran la neurogénesis afectada en el hipocampo (7).

Función del kir4.1 -BDNF- astrogliá

Todos estos hallazgos revelan que el BDNF es una molécula clave en la modulación de la patogénesis y tratamiento de los trastornos depresivos.

Los efectos monoaminérgicos que subyacen a la acción antidepresiva de la fluoxetina vía astrocitos-BDNF reportan el bloqueo de los canales Kir4.1 con drogas antidepresivas.

Este bloqueo por fluoxetina facilita el aumento del BDNF mRNA y la expresión de proteínas en los astrocitos, los que po-

tencialmente alivian los síntomas depresivos, mejorando la plasticidad neuronal, la neurogénesis y supervivencia de las neuronas 5HT y NA. Estos efectos son logrados por los ISRS y los ATC.

Estas acciones no fueron mediadas por la inhibición de la recaptación de 5HT, sino es en forma directa y específica por la unión a la región del poro en los canales Kir4.1.

Además, muchas drogas antidepresivas facilitan la expresión del BDNF en los astrocitos mediante la inhibición de los canales Kir4.1 (9).

Se explica de esta manera como la disfunción astrogliá, disfunciona consecuentemente la disfunción monoaminérgica (1).

La expresión del BDNF en los astrocitos está recibiendo gran atención en la actualidad como modulador de enfermedades del sistema nervioso central.

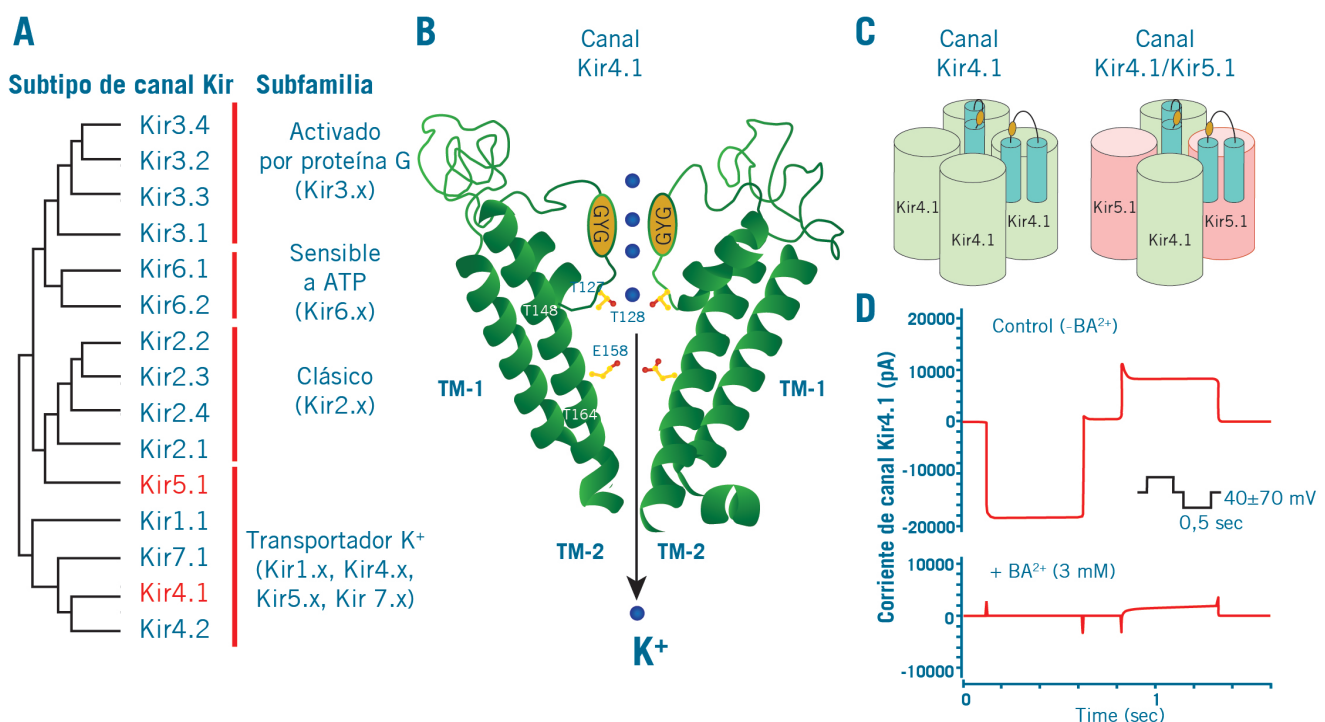
Hay una mayor evidencia de que la inhibición de estos canales Kir4.1, atenúan la amortiguación de K⁺ y la expresión del BDNF. Estos eventos parecen facilitar la plasticidad neuronal y causar sensibilización. En contraste, la activación de los canales Kir4.1 reducen la excitabilidad neuronal al disminuir los niveles de [K⁺]_o y [Glu]_o y atenúan la expresión del BDNF.

Estos estudios indicarían que están involucrados en la atrofia de las estructuras límbicas inducida por estrés y en el desarrollo de trastornos depresivos.

Una nueva posibilidad es que el sistema Kir4.1-BDNF astrocítico sirva como nuevo blanco para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (8).

Hay una mejoría de la expresión de BDNF por el bloqueo de los canales Kir4.1.

Figura 2



La inhibición de estos canales causa una inhibición de los astrocitos, con *down regulation* de los canales Kir4.1 que activa el receptor mGluR, induciendo la señalización de Ca^{2+} , a través de la elevación de los niveles de K^+ y Glu en las sinapsis. Estos eventos subsecuentemente activan la cascada de señalización y mejoran la expresión del BDNF en los astrocitos.

Estos resultados sugieren fuertemente que la inhibición de los canales Kir4.1 facilitan la expresión del BDNF en los astrocitos por la activación de las vías de señalización de Ras / ERK regulando la transcripción de BDNF y la plasticidad neuronal a través de la interacción con AMP cíclico.

Los canales Kir4.1 juegan un importante rol en la modulación de la expresión de BDNF en los astrocitos. El BDNF reduce la expresión de los canales Kir4.1 asociados con enfermedades del SNC (9).

El papel clave de la transmisión glutamatérgica en el trastorno depresivo mayor (TDM)

Los receptores NMDA son grandes complejos de proteínas de membrana heterotetraméricas, la mayoría de los cuales se componen de dos subunidades GluN1 y dos subunidades GluN2 obligatorias. Estas últimas poseen cuatro subtipos:

GluN2 A, B, C y D.

Tanto los estudios genéticos como los farmacológicos han sugerido que los receptores NMDA que contienen GluN2B juegan un papel importante en los trastornos del estado de ánimo. Los bloqueadores selectivos de la subunidad GluN2B producen un rápido efecto antidepressivo tanto en roedores como en humanos, con baja neurotoxicidad y efectos psicogénicos leves o insignificantes.

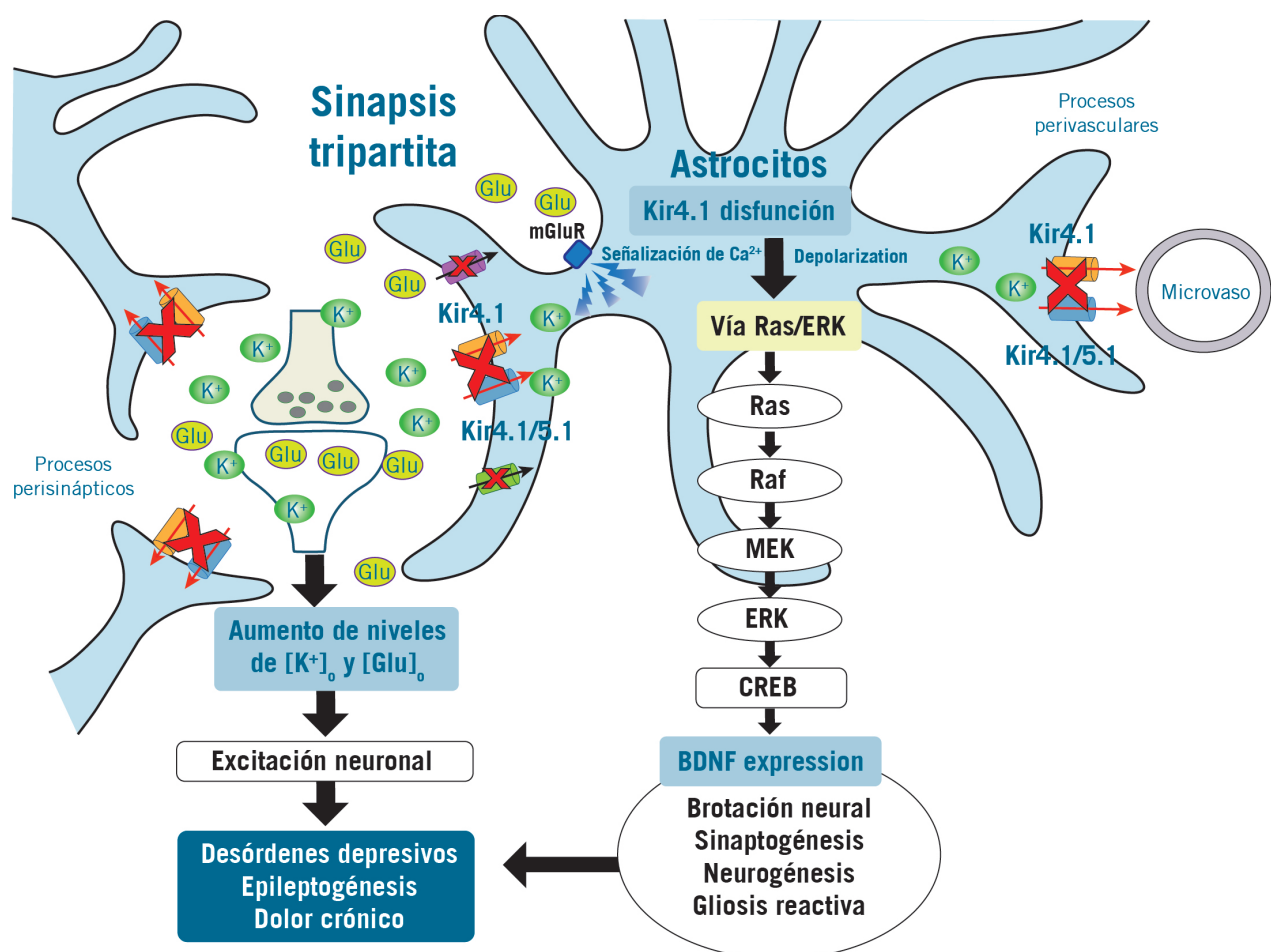
Adicionalmente en estudios preclínicos, la descarga de la vía glutamatérgica modula aguas abajo, la síntesis y liberación de BDNF.

El sistema glutamatérgico podría en realidad conducir al mantenimiento de la respuesta antidepressiva, en vez de producir el efecto antidepressivo real agudo a través de la modulación de la plasticidad neuronal (11).

Por ejemplo, los antagonistas de los canales NMDA como lanicemine (AZD 6765), memantine, ketamine (*R*, *S*-ketamine) o iones de magnesio han mostrado efectos antidepressivos en roedores sin tratamiento previo (9).

La ketamina (KET), un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) no competitivo, administrada en dosis

Figura 3



bajas sub-anestésicas, induce una respuesta antidepresiva rápida (a las pocas horas) y sostenida (hasta varios días) tanto en estudios clínicos como preclínicos.

Mecanismo de acción de la ketamina

Un estudio preclínico ha demostrado que los efectos antidepresivos de otros antagonistas NMDA y aún la ketamina son independientes del antagonismo de los receptores NMDA y se deberían a la modulación de otros receptores como los AMPA R.

La ketamina además modula un aumento en las cascadas de señalización del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) en las células gliales C6 en ausencia del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR). Se ha indicado una disminución en la señalización por AMPc en pacientes con depresión y se registraron mayores niveles de AMPc luego del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). La ketamina puede actuar de un modo similar a los ISRS dado

que se ha reportado que ésta aumenta el factor neurotrófico derivado del cerebro y los niveles de AMPc.

Sumado al antagonismo NMDAR, la ketamina también tiene como blanco a los canales regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN1) implicados en sus acciones hipnóticas; el canal representa otro blanco terapéutico posible en la enfermedad depresiva.

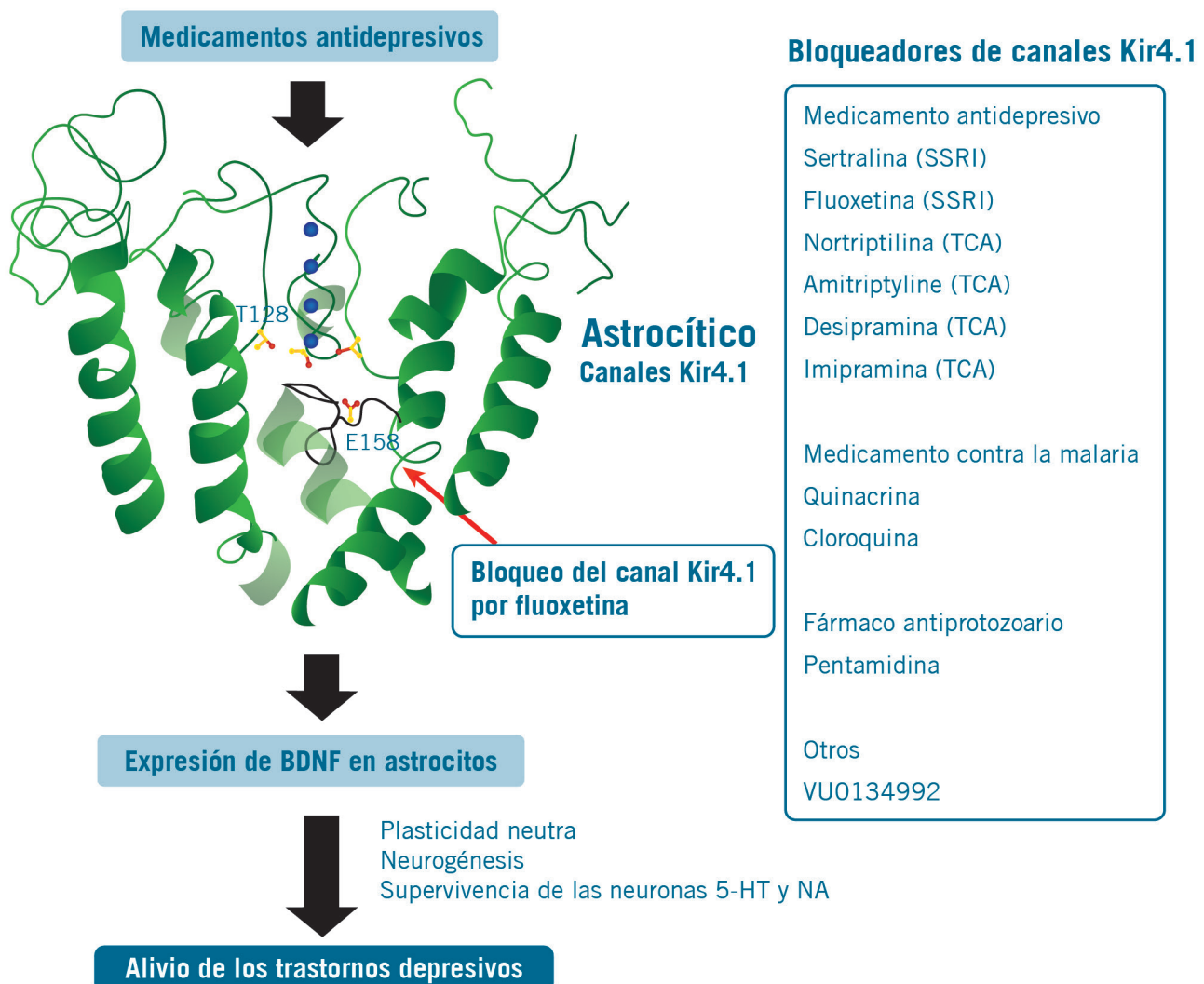
Los astrocitos expresan canales HCN1 (12).

La mayoría de los estudios se focalizan en que el mecanismo de acción de la ketamina es actuar como un antagonista no competitivo del NMDA R y la subsecuente activación de AMPA R.

La Ketamina no explica por si sola el efecto antidepresivo, sino que además produce mayor circulación de glutamato.

Esta mayor disponibilidad de Glu sobre los receptores AMPA, genera mayor efecto antidepresivo y acciones neuroplásticas ya que inducen el ingreso de Ca^{++} a la célula y el incremento del BDNF (7).

Figura 4



Además, los AMPA activan al mTOR, que a su vez aumenta BDNF-TRK-B y juntos a la proteína antiapoptótica BCL2.

Aumenta la sinaptogénesis en el Hipocampo como en la CPF (corteza prefrontal) (2).

La ketamina aplicada a través de la vía intraperitoneal en dosis de 50 mg/kg inhibe el aumento del comportamiento depresivo inducida por una baja dosis (7).

BDNF-GABA

El BDNF desempeña un papel fundamental en la regulación de la morfología dendrítica local (Aid et al., 2007; Baj et al., 2011; Chiaruttini et al., 2008; Kellner et al., 2014). Se ha demostrado que tanto el tratamiento crónico con antidepresivos como el ejercicio físico aumentan el tráfico de BDNF en las dendritas distales (Baj et al., 2012).

La liberación de GABA producida por la despolarización neuronal, se vio deteriorada en roedores vulnerables al estrés leve crónico y ésta fue completamente restaurada por el tratamiento con ketamina.

Previamente se había demostrado que el estrés leve crónico reduce el número de interneuronas GABAérgicas en el hipocampo, a la vez que impide la síntesis, captación y transmisión sináptica inhibitoria de GABA en la corteza prefrontal. La ketamina restaura completamente la liberación de GABA en el

hipocampo de roedores vulnerables al estrés leve crónico (17).

GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro y produce una rápida neurotransmisión inhibitoria a través de los receptores ionotrópicos GABAA y respuestas inhibitorias más lentas a través de los receptores metabotrópicos GABAB (16).

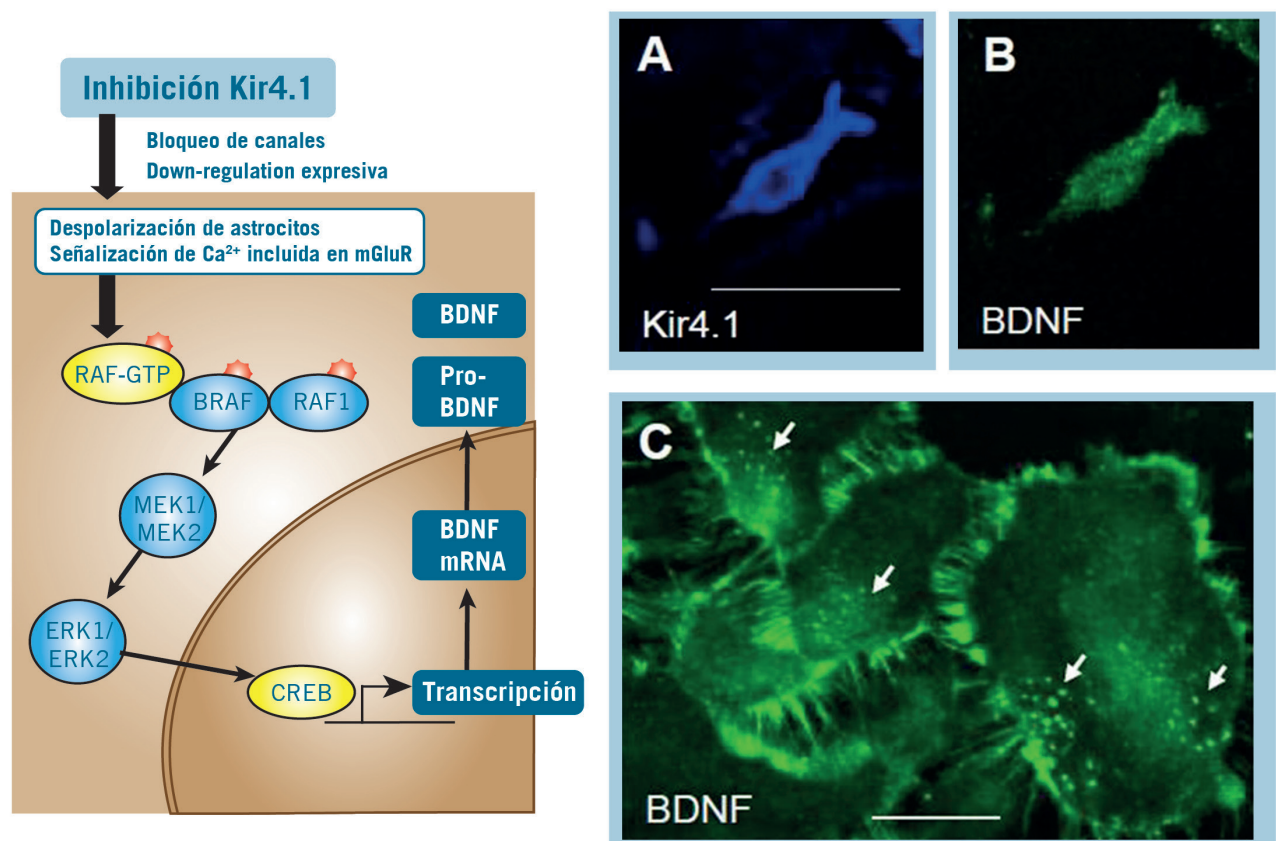
Se encuentran ampliamente distribuidos en todo el cerebro; se expresan como heterorreceptores presinápticos, postsinápticos, extrasinápticos, y como autorreceptores interneuronales; y se ha demostrado que tienen una amplia gama de funciones neurofisiológicas. Es así como dentro de esta gama de funciones tenemos a la anhedonia, síntoma de la depresión.

Se suma a la acción de la ketamina, la liberación de glutamato y sugiere una acción más compleja de la ketamina en la disfunción sináptica y en el balance excitación-inhibición (17).

La actividad de tipo antidepresiva de ambos enantiómeros de la ketamina: S-ketamina y R-ketamina, dependió de los receptores AMPA y de la vía de señalización Trk/BDNF ya que la administración de inhibidores respectivos de estos receptores/vías eliminó por completo la actividad antidepresiva.

A diferencia de la R-ketamina, la S-ketamina produjo efectos secundarios, como por ejemplo la hiperlocomoción, déficits en la inhibición prepulso y efectos de recompensa en roedores. Ambos compuestos revirtieron los cambios en la densidad de las espinas dendríticas en la corteza pre-límbica

Figura 5



y el hipocampo (región CA3 y giro dentado) de roedores sujetos a estrés por DS (derrota social).

Estos resultados son especialmente interesantes si se tiene en cuenta que el receptor TrkB se encuentra ubicado corriente arriba (*upstream*) de las vías de señalización intracelulares mTOR y ERK, las cuales se encuentran involucradas en el mecanismo de acción de la ketamina (12).

BDNF y TrkB

El BDNF se une al TrkB extracelular formando homodímeros y activando la cascada de señalización intracelular aguas abajo que regula la plasticidad sináptica, el LTP y la supervivencia neuronal, incluyendo a Ras/MAPK, fosfolipasa C (PLC), además de la vía de señalización de PI3K/ AKT.

BDNF-TRK-B fosforilados activan la cascada de señalización del AMPc, aumentando la BCL2 (proteína antiapoptótica) y logrando su expresión en el interior de las células en el GD (giro dentado) del hipocampo aumentando la neurogénesis (7).

La R-ketamina produjo efectos diferentes a los de la S-ketamina en las vías mTOR y ERK en ratones expuestos a DS (derrota social).

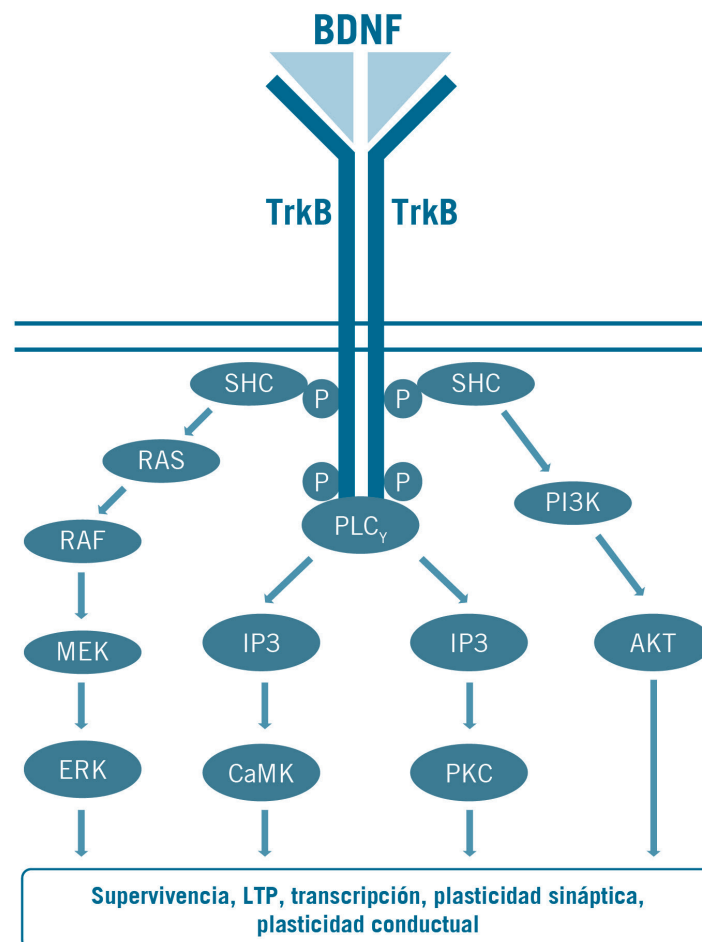
El pretratamiento con rapamicina o AZD8055 (dos potentes inhibidores de mTOR) bloqueó la eficacia antidepressiva de corta y larga duración de la S-ketamina, pero no de la R-ketamina.

Asimismo, sólo la (S)-ketamina restauró las anomalías de la vía de señalización mTOR en la corteza prefrontal y en el hipocampo inducidas por el estrés por (DS) en roedores.

Completamente diferentes son los efectos que se han reportado sobre la activación de la vía ERK. Un pretratamiento con un inhibidor del ERK, inhibió los efectos antidepressivos de la (R)-ketamina, sin afectar la eficacia de la (S)-ketamina. Sólo la (R)-ketamina atenuó los efectos del estrés por DS en la activación de la vía ERK en la corteza prefrontal y en el hipocampo en roedores. Al parecer, los efectos antidepressivos del enantiómero más potente podrían ser independientes de la activación de la vía de señalización mTOR.

La activación de las vías ERK y mTOR puede resultar del interjuego entre los receptores NMDA y TrkB. En el futuro, las investigaciones deberían centrarse en explicar de forma precisa la relación entre la afinidad de enantiómeros particulares, con los subtipos del receptor NMDA y la activación de los receptores TrkB, incluida la activación y la participación de vías

Figura 6



de señalización intracelulares como mTOR y ERK.

Hasta el momento se ha revelado que la (R)- ketamina, pero no la (S)-ketamina, requiere la expresión del receptor NMDA que contiene la subunidad GluN2D para obtener sus efectos de larga duración en roedores. Sin embargo, se sabe poco acerca de otros subtipos de receptores NMDA y la potencia antidepressiva de los enantiómeros de la ketamina.

Se demostró que una única dosis de (R)- ketamina restauró la composición alterada de la microbiota intestinal inducida por estrés por DS.

La S-ketamina, aprobada por la FDA, se comercializa en forma de spray nasal como coadyuvante de un antidepressivo. Tiene más afinidad con el NMDA R, mejor perfil de seguridad, a pesar de producir sedación importante, disociación y abuso (12).

Se debe controlar la presión ya que puede aumentarla, puede producir sedación por lo que hay riesgo para conducir maquinarias. Además de la posibilidad de producir cistitis ulcerosa y toxicidad embriofetal (2).

Esto indica que los mecanismos biológicos que subyacen a los efectos antidepressivos de la ketamina y de sus enantiómeros, podrían ser más complejos y la explicación de sus actividades puede no estar relacionada solamente con los efectos inducidos en el cerebro.

Las asociaciones de conductas de tipo depresivas con niveles reducidos de BDNF en el hipocampo pero elevados en el núcleo accumbens sugieren que estas dos regiones cerebrales pueden tener diferentes roles en el desarrollo de síntomas depresivos (8).

La expresión del BDNF en la corteza prefrontal medial (CPFm) y en el hipocampo puede ser regulada por los receptores NMDA que contienen GluN2B, lo cual sugiere que es posible mejorar síntomas depresivos a través de la regulación del BDNF mediante el antagonismo de los receptores NMDA que contienen GluN2B.

Por otro lado, el bloqueo de los receptores NMDA en las neuronas GABAérgicas por acción de la ketamina u otros antagonistas de los receptores NMDA de acción prolongada en la corteza prefrontal, señalan que los antagonistas NMDA tienen el potencial de liberar glutamato en la corteza.

El bloqueo de los receptores NMDA por acción de la ketamina en las interneuronas GABAérgicas ha sido descrito en porciones del hipocampo. En este proceso, las neuronas piramidales glutamatérgicas son desinhibidas por la liberación de glutamato. El glutamato luego actúa sobre los receptores AMPA en las neuronas postsinápticas. La activación de los receptores AMPA produce la activación de canales de calcio voltaje-dependientes, lo cual provoca un aumento de los niveles de iones de calcio intracelulares y aumento del BDNF.

La señalización de ERK es necesaria para revertir comportamientos similares a los depresivos.

La activación de mTOR quinasa, controla los procesos de iniciación de la translación de proteínas sinápticas.

La ketamina y otros pocos antagonistas del receptor NMDA inducen la activación de la mTOR quinasa.

La actividad del mTOR y el aumento de la síntesis de proteínas sinápticas están correlacionados con cambios estructu-

rales y funcionales en las neuronas.

Otra forma de activación de mTOR por parte de los antagonistas del receptor NMDA es el bloqueo de receptores NMDA que modifica el estado funcional de los receptores GABA-B metabotrópicos, aumentando la estimulación de los canales de calcio voltaje-dependientes con la consecuente entrada de iones de calcio a la célula (11).

Zanos et al. [42] buscó establecer el mecanismo de acción exacto de la 2R, 6R- HNK, hidroxinorketamina, metabolito de la ketamina.

Más recientemente se ha descrito el rol crucial de los receptores dependientes del receptor metabotrópico GluR2 en los efectos antidepressivos de 2R, 6R-HNK (hidroxinorketamina).

Además, a nivel molecular, se reportó una mayor síntesis de BDNF.

Este metabolito de la ketamina, 2R, 6R-hydroxynorketamine, tiene una eficacia antidepressiva a través del receptor AMPA R, independientemente del antagonismo NMDA.

Un estudio proteómico reveló que el metabolismo energético está involucrado en los efectos antidepressivos rápidos de la (2R, 6R)- hidroxinorketamina.

Se observó que la HNK mejoró la síntesis anormal de ATP, en la glicólisis alterada y en el sistema de defensas y, por lo tanto, proveen una perspectiva de mecanismos y dianas moleculares para el desarrollo de nuevos antidepressivos. El efecto antidepressivo de la HNK involucra una mejora en el metabolismo energético. La HNK no produjo efectos secundarios adictivos como la ketamina en modelos animales, lo que sugiere no sólo un tratamiento alternativo prometedor, sino también mecanismos subyacentes potencialmente diferentes.

La hidroxinorketamina mejoró la glicólisis alterada para producir ATP y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos en los tejidos hipocámpales de animales deprimidos, mejorando la síntesis anormal de ATP y la homeostasis energética deteriorada.

Los efectos de la HNK son independientes del antagonismo NMDAR. Estos resultados plantean un interrogante muy importante en relación con si se requiere el antagonismo NMDAR para que la HNK tenga un efecto antidepressivo eficaz y así, ésta podría ser una mejor alternativa que la ketamina dada su ausencia de potencial adictivo en la activación de pensamientos disociativos.

Una función mitocondrial alterada y una reducción en la producción de ATP están involucradas en procesos patológicos similares a los depresivos.

Hallazgos recientes indicaron que la HNK exhibía un antagonismo NMDA débil pero fuertes efectos antidepressivos, y no tenía efectos secundarios adictivos. Estos resultados presentan una oportunidad para identificar moléculas potenciales que subyacen a estos mecanismos (12).

Sistema opioide

Una vía que está surgiendo para el desarrollo de nuevos medicamentos es la modulación del tono opioide endógeno. Los derivados de opioides naturales se han usado para aliviar la melancolía durante siglos (Pecina et al., 2019).

El funcionamiento del sistema opioide puede jugar un papel

en la mediación de respuestas hedónicas en humanos, y la actividad *top-down* (de arriba hacia abajo) de la corteza prefrontal lateral puede jugar un papel modulador particularmente importante en un circuito de recompensa subcortical con gran cantidad de receptores opioides (por ejemplo, la amígdala y el núcleo accumbens).

Se sugiere que el receptor opioide Mu con un antagonista de los receptores NMDA como ketamina, podría tener una potencial terapéutica en dosis intermitentes para los trastornos afectivos y de ansiedad.

Los importantes avances en la comprensión de la señalización de opioides endógenos y el comportamiento han brindado un marco que permite considerar los posibles roles de diferentes vías de señalización de opioides en endofenotipos relevantes para la depresión.

Al actuar en los receptores opioides Mu (MOR, por sus siglas en inglés), se cree que las propiedades euforizantes inherentes de estos agonistas ejercen su influencia en el humor mediante la modulación de la neurotransmisión glutamatérgica y dopaminérgica.

Densamente expresados en la neocorteza, en todo el mesencéfalo y las regiones subcorticales, incluidas la vía estriatopallidal, la amígdala, el hipocampo, el tálamo y la ínsula, los MOR son activados de manera preferencial por el péptido opioide endógeno β -endorfina y la ENK (encefalina), dependiendo de la región (Beleslin, Samardzic, Krstic, & Micic, 1982; Hughes, Kosterlitz, & Smith, 1977; Nicoll, Siggins, Ling, Bloom, & Guillemin, 1977; Rossier et al., 1977).

Sujetos diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM) presentaron un menor potencial de unión a MOR en la corteza insular anterior, el tálamo anterior y posterior, los ganglios basales ventrales, la amígdala y la corteza periamigdalina en comparación con el grupo control. Todas estas áreas están involucradas en la neurobiología de la depresión (15).

Los sujetos deprimidos que no tuvieron una mejora en los síntomas luego de 10 semanas de tratamiento con fluoxetina, presentaron disminuciones aún mayores del potencial de unión a MOR.

El funcionamiento social deficiente ha sido descrito como una característica de muchos individuos diagnosticados con TDM, que provoca un alejamiento de los seres queridos y comportamientos de evasión social (Kupferberg, Bicks, & Hasler, 2016). La evasión del apego en la adultez se correlacionó negativamente con la disponibilidad de MOR en el tálamo, la corteza cingulada anterior (CCA), la amígdala y la ínsula en sujetos deprimidos (Nummenmaa et al., 2015), mientras que una mayor resiliencia al rechazo se correlacionó positivamente con la activación de MOR en la amígdala, la sustancia gris periacueductal (AGPA) y la CCA (Hsu et al., 2013) (14).

Las personas con trastorno depresivo mayor (TDM) con frecuencia sufren de disfunción cognitiva. En general, los déficits cognitivos más replicables en pacientes con TDM se observan en el campo de la función ejecutiva, incluso cuando se logra la remisión completa y se realiza la corrección de síntomas residuales de trastornos en el estado de ánimo (17).

Se estima que aproximadamente el 37 % de los individuos diagnosticados con TDM sufren anhedonia en niveles significativos desde el punto de vista clínico.

Por ejemplo, el manual DSM-5 establece que los individuos que reúnen los criterios de anhedonia pueden manifestar sentirse “menos interesados en pasatiempos, ‘que ya no les importa nada’, o que no sienten alegría en las actividades que antes consideraban placenteras”, y “los miembros de la familia generalmente observan el alejamiento social o el abandono de pasatiempos placenteros”.

El Sistema de norepinefrina (NE) del locus coeruleus (LC) es un importante sistema de activación que también regula los procesos cognitivos mediante sus proyecciones del prosencéfalo (Mather & Harley, 2016). Durante el estrés, la actividad del LC se encuentra co-regulada por el neuropéptido relacionado al estrés, el factor liberador de corticotrofina (CRF) que actúa sobre la CRFR1, y la encefalina (ENK), que actúa sobre el MOR.

Las terminales axónicas que contienen ENK que derivan de células del núcleo paragigantocelular y las terminales axónicas que contienen CRF de las células del núcleo central de la amígdala convergen en dendritas comunes del LC.

La activación de CRFR1 y de MOR genera, respectivamente, efectos inhibitorios y excitatorios opuestos en las neuronas del LC (15).

La relación entre la neurotransmisión opioide y el estado de ánimo en humanos

Se ha destacado la participación de la corteza prefrontal lateral en la patofisiología de la depresión. Específicamente, las regiones prefrontales dorsolateral y ventrolateral han estado implicadas en la eudemonia (es decir, el bienestar) y la anhedonia, respectivamente, en particular cuando se intenta utilizar medios cognitivos para sobreexpresar (*up regulate*) o subexpresar (*down regulate*) el afecto positivo, respectivamente. Por lo tanto, la corteza prefrontal dorsolateral (CPFVL) y la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) son regiones en relación con la cognición y al afecto positivo. Se sugiere que la CPFVL cumple un papel en el afecto positivo y la cognición (particularmente la regulación de emociones positivas), debido a sus probables interacciones con estructuras subcorticales como por ejemplo el núcleo accumbens (una región clave del cerebro involucrada en la motivación y el placer), constituye un sustrato válido para la co-ocurrencia de síntomas de anhedonia y disfunción ejecutiva en humanos.

El sistema opioide Mu endógeno en la corteza prefrontal se relaciona directamente con la emocionalidad positiva y la función ejecutiva en humanos con TDM. Los resultados indican que hay una influencia significativa del sistema opioide Mu endógeno en la CPFVL.

El funcionamiento de los receptores opioides-Mu en la CPFVL mediarían el efecto observado.

La CPFVL es parte de la zona paleocortical de la corteza prefrontal que surge de la corteza orbitofrontal caudal. Está íntimamente conectada con los núcleos límbicos involucrados

en el procesamiento emocional.

Se considera que las deficiencias en la función ejecutiva pueden tener repercusiones posteriores en la capacidad de un individuo de experimentar emociones placenteras.

Dos ensayos controlados realizados por Fava y colegas en los que se utilizó un agonista del receptor opioide Mu, buprenorfina, en conjunto con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, en una muestra de pacientes con TDM resistentes al tratamiento proporcionaron una evidencia suficiente.

Estos resultados apoyan la idea de que los receptores opioides Mu juegan, en efecto, un papel en la modulación de la sintomatología de la depresión y pueden ser blancos efectivos de futuros enfoques terapéuticos.

Se ha demostrado recientemente que dentro del núcleo central de la amígdala (CeA), el CRF facilita la liberación de dinorfinas (DYN), que a su vez activa los KOR (kappa) y de manera efectiva atenúan los aumentos en la liberación presináptica de GABA inducidos por CRF dentro del núcleo amigdalino. Estos datos indican claramente la importante función reguladora de los KOR en la neurotransmisión de la amígdala, una región clave en la aparición de valencia negativa.

El agonismo de KOR es un modulador importante de la neurotransmisión GABAérgica, glutamatérgica y monoaminérgica (Halasy, Racz, & Maderspach, 2000; Hjelmstad & Fields, 2003; Land et al., 2009; Lemos et al., 2011; McFadzean, Lacey, Hill, & Henderson, 1987; Reyes et al., 2010; Wagner,

Etemad, & Thompson, 2001).

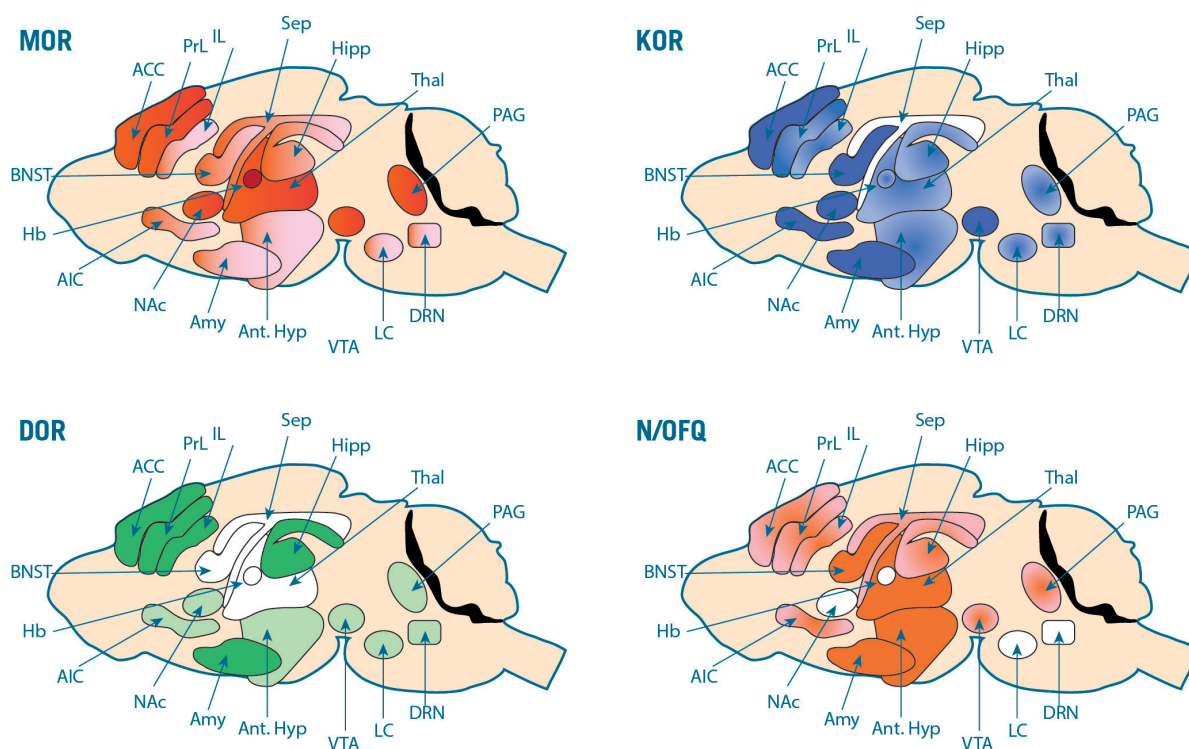
Dentro del núcleo dorsal del rafe (DRN), los KOR se encuentran en las interneuronas GABAérgicas que inhiben el disparo de serotonina (5-HT). En consecuencia, la activación de los KOR produce un aumento general de la liberación de 5-HT en el prosencéfalo.

La neurotransmisión de DA es un sistema de neurotransmisión clave alterado en el contexto de aversión y recompensa y se encuentra fuertemente modulado por los receptores opioides.

A nivel del núcleo accumbens (NAc), los KOR se colocan con los transportadores de dopamina (DAT, por sus siglas en inglés), en las terminales de dopamina (DA), donde pueden controlar la intensidad de la recaptación de DA (Fuentealba, Gysling, Magendzo, & Andres, 2006).

En condiciones normales, los agonistas KOR disminuyen la liberación fásica de DA dentro del NAc; sin embargo, se ha demostrado que la exposición a un estrés agudo por restricción (Anstrom & Woodward, 2005) y al estrés crónico de derrota social (Cao et al., 2010; Krishnan et al., 2008; Razzoli, Andreoli, Michielin, Quarta, & Sokal, 2011; Wook Koo et al., 2016) induce aumentos persistentes en la liberación fásica de DA en neuronas que se proyectan del área tegmental ventral (VTA) al NAcc. Estos cambios fisiológicos fueron revertidos mediante la administración crónica del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, fluoxetina (Cao et al., 2010), lo que sugiere que las alteraciones inducidas por el estrés en la actividad fásica de la liberación de DA dentro del estriado ventral puede servir como un biomarcador del estrés.

Figura 7



La repetida activación de KOR podría reducir la liberación de DA en la CPF durante la exposición al estrés, e inhibir la liberación del glutamato presináptico en las neuronas piramidales dentro de la CPF.

Un mecanismo de regulación de respuestas al estrés y la aparición de trastornos como la depresión ocurre a nivel del eje HPA (eje hipotálamo hipófisis adrenal).

Del mismo modo que con otros receptores opioides, los receptores opioides delta (DOR) se encuentran frecuentemente co-localizados con neuronas CRF-positivas en el hipotálamo y en neuronas GABAérgicas somatostatina-positivas en la región CA1 del hipocampo. Las neuronas DOR/CRF co-localizadas fuera del hipotálamo también están presentes en la BLA (núcleo basolateral de la Amígdala), donde el 55 % de las neuronas CRF son inmunoreactivas a los DOR, y en el CeA (núcleo central de la Amígdala), donde el 67 % de las neuronas identificadas como CRF son DOR positivas (Reyes, Kravets, Connelly, Unterwald, & Van Bockstaele,

Se demostró que dentro del núcleo central de la amígdala (CeA), el CRF facilita la liberación de dinorfinas (DYN), que a su vez activa a los KOR, que de manera efectiva atenúan los aumentos en la liberación presináptica de GABA inducidos por CRF.

Estos datos indican claramente la importante función reguladora de los KOR en la neurotransmisión de la amígdala, una región clave en la aparición de valencia negativa.

Asimismo, el pretratamiento con N/OFQ (nociceptina/orfaina) bloqueó los efectos ansiogénicos del CRF. Bajo estas condiciones ansiogénicas, la N/OFQ redujo significativamente los niveles de 5-HT en la corteza frontal y aumentó la densidad del receptor 5HT1A.

En conjunto, estos hallazgos ilustran la interrelación entre el CRF y la N/OFQ en la modulación de comportamientos regulados por la neurotransmisión de 5-HT.

La buprenorfina, tiene una actividad sobre múltiples receptores opioides. Es antagonista del receptor KOR y agonista parcial del MOR.

La buprenorfina puede administrarse para el tratamiento de la depresión mediante parches dérmicos, inyecciones de depósito, o un implante subcutáneo, que constituyen rutas de administración que no tendrían un potencial adictivo.

Se observaron efectos antiestrés y la mejoría en el procesamiento emocional de estímulos después del tratamiento con buprenorfina. (Bershad, Jaffe, Childs, & de Wit, 2015; Bershad, Seiden, & de Wit, 2016). Se está tratando de sintetizar derivados de la buprenorfina que puedan aprovechar los efectos beneficiosos y eliminar cualquier probabilidad de generar adicción en relación con el compuesto.

A medida que la evidencia sobre la eficacia antidepresiva de la buprenorfina se vuelva más sólida, los riesgos/beneficios en pacientes resistentes al tratamiento deberán ser reevaluados.

Expresión de MOR, KOR, DOR y NOP en los núcleos cerebrales implicados en los estados afectivos, incluidos los núcleos monoaminérgicos, el área tegmental ventral (VTA), el locus coeruleus (LC) y el núcleo dorsal del rafe (DRN). Estos receptores están co-localizados en el hipotálamo anterior

(Ant. Hypo), donde modulan la secreción neuroendócrina, las estructuras límbicas y las regiones corticales requeridas para el funcionamiento cognitivo y del estado de ánimo, y se encuentran densamente expresados en el núcleo de la sustancia gris periacueductal (PAG), en donde son necesarios para el procesamiento central del dolor. Núcleo basal de la estría terminal (BNST), septum (Sep), habénula (Hb), hipocampo (hipp), amígdala (Amy), tálamo (Thal), núcleo accumbens (NAc), corteza cingulada anterior (ACC), corteza prefrontal (PrL), corteza infralímbica (IL), y corteza insular anterior (AIC).

En suma, los resultados positivos asociados con compuestos opioides en ensayos clínicos confirman que los compuestos opioides multimodales podrían usarse para normalizar muchos de los endofenotipos centrales de la depresión (14).

Depresión postparto (PPD) (19)

La depresión postparto es una de las más comunes complicaciones del nacimiento.

La prevalencia global, oscila en rangos entre 4 y 25 % y se produce en donde prevalece la mortalidad infantil, mortalidad materna e ingresos insuficientes.

Afecta al 20 % de mujeres durante la gestación o después del nacimiento impactando en el neurodesarrollo y el RN (recién nacido).

Si no se trata este cuadro podría traer efectos adversos en la madre y el RN, desarrollando consecuencias a largo plazo como un impacto en la cognición, en el comportamiento y emociones.

La vida estresante está asociada con altos grados de recurrencia en futuros peripartos y no peripartos.

En la gestación hay cambios en el eje HPA incluida la supresión hipotalámica de CRH e incremento en el plasma de CRH, ACTH Y cortisol, que pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de PPD, así como también la predisponen los elevados niveles de estrés.

La evidencia considera el rol de NAS (esteroides neuroactivos) y el GABA en la fisiopatología de la depresión postparto.

La disregulación del metabolismo de NAS, incluyendo allopregnanolona y pregnanolona y / o sus interacciones con GABA, han sido implicadas en la depresión postparto.

Los NAS (neuroesteroides) elevados antes del parto, están asociados con la inhibición de la enzima (glutámica decarboxilasa) reduciendo en el cerebro los niveles de GABA, mientras el postparto se caracteriza por reducida allopregnanolona y una mayor síntesis neuronal de GABA, elevando los niveles de GABA en importantes regiones relacionadas con el cuidado maternal.

El periparto es un periodo caracterizado por cambios fisiológicos rápidos en los niveles de plasma de hormonas tiroideas neurohormonas, péptidos y NAS, oxitocina, prolactina, testosterona, (CRH), corticotrofina ACTH, hormonas tiroideas y esteroides neuroactivos (NAS).

Se identifica una falla en el periparto en la neuroplasticidad de GABA-A.

Los síntomas son semejantes a los de una depresión severa: persistente tristeza, anhedonia, culpa, irritabilidad, agitación psicomotriz, deterioro en la concentración, disturbios en el

sueño, cambios en el apetito. Puede haber infanticidio, pensamientos suicidas y riesgo de abuso.

En el postparto CRH, ACTH y los niveles de cortisol declinan 4 días después del parto y las hormonas del eje HPA retornan a los niveles previos a la gestación alrededor de 12 semanas después.

En el postparto los niveles de GABA cortical son bajos comparados con mujeres no deprimidas durante la fase folicular del ciclo menstrual, lo que puede determinar una consecuencia prolongada de la exposición a NAS previamente al parto.

Mujeres con previos episodios de PPD tiene un riesgo de recurrencia aproximado de 25 %.

La allopregnanolona tiene un mecanismo regulatorio en el eje HPA debido a la modulación de los receptores GABA A.

La brexanolona es el preparado en solución isotónica estéril de allopregnanolona.

La FDA propone que es un riesgo la pérdida de conciencia, presíncope asociado con el uso de brexanolona, pero induce una potente mejoría dependiente de la concentración de las corrientes mediadas por GABA.

La brexanolona es un neuroesteroide, modulador alostérico del receptor GABA A, que está formado por 5 subunidades. Tiene un canal de ingreso de Cloro. La unión al GABA está

regulada por moduladores alostéricos (14).

Los barbitúricos aumentan el tiempo de apertura del canal, mientras que las benzodiacepinas aumentan la frecuencia de apertura del canal, afectando menos la conductancia.

Los NAS presentan un efecto intermedio entre ambos (2).

La brexanolona produce sedación y pérdida de conocimiento.

La brexanolona y esketamina juntas han demostrado ser efectivas en la depresión (13).

Ganaxolona es un modulador alostérico positivo de GABA-R similar a la allopregnanolona, pero no igual a ella. No tiene afinidad por receptores estrogénicos o progestérgicos.

La formulación IV está siendo testada en Fase II, doble ciego, controlada con placebo, con diferentes dosis. La formulación oral está siendo testada en fase II, doble ciego, con placebo en moderada PPD.

Hay otras líneas de investigación que incluyen a la inflamación y su relación con la depresión.

Se espera que éstas nuevas teorías y antidepresivos amplíen el abanico de fármacos especialmente en las depresiones severas con riesgo de vida, produciéndose así una disminución de la población en plena edad productiva, que presenta secuelas de éste debilitante padecimiento, con las consecuencias en su entorno (17).

Referencias bibliográficas

1. Roman M, Irwin MR. Novel Neuroimmunologic Therapeutics in Depression: A Clinical Perspective on What We Know So Far, Brain, Behavior, and Immunity. Elsevier [Internet]. 16 de septiembre de 2019; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi>
2. Alvano S. Psicofarmacología: Desde las bases fisiopatológicas hasta las normativas de tratamiento [Apuntes]. APNA (Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina) APSA (Asociación de Psiquiatras Argentinos). 2020.
3. Cui Y et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. Nature [Internet]. febrero de 2018;554:323-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038>.
4. Gronemann FH et al. Treatment patterns in patients with treatment-resistant depression in Danish patients with major depressive disorder. Journal of Affective Disorders [Internet]. 17 de marzo de 2021;287:204-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.029>
5. Tornesea P et al. Chronic mild stress induces anhedonic behavior and changes in glutamate release, BDNF tracking and dendrite morphology only in stress vulnerable rats. The rapid restorative action of ketamine. Neurobiology of Stress [Internet]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100160>.
6. von Bohlen und Halbach O, von Bohlen und Halbach V. BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018 [Internet]. 15 de febrero de 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-017>.
7. Andero R, Choi D, Ressler K. BDNF-TrkB Receptor Regulation of Distributed Adult Neural Plasticity, Memory Formation, and Psychiatric Disorders. En: Progress in Molecular Biology and Translational Science, Volume 122 [Internet]. Elsevier; 2014. p. 169-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420170-5.00006-4>.
8. Kinboshi M et al. Inhibition of Inwardly Rectifying Potassium (Kir) 4.1 Channels Facilitates Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Expression in Astrocytes. Frontiers in mole [Internet]. 7 de diciembre de 2017;10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2017.00408>
9. Ohno Y, Kinboshi M, Shimizu S. Inwardly Rectifying Potassium Channel Kir4.1 as a Novel Modulator of BDNF Expression in Astrocytes. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 24 de octubre de 2019;19(11):3313. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19113313>.
10. Lei T et al. Risperidone treatment in the lateral habenula improves despair-like behavior in mice. Neuropsychopharmacology [Internet]. 8 de marzo de 2020;45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-020-0652-9>
11. Pochwat B, Nowak G, Szewczyk B. An update on NMDA antagonists in depression. Expert Review of Neurotherapeutics [Internet]. noviembre de 2019;19(11):1055-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2019.1643237>.
12. Rahman SU et al. Proteomic study reveals the involvement of energy metabolism in the fast antidepressant effect of (2R, 6R)-hydroxy norketamine. Proteomics Clinical Applications [Internet]. 14 de julio de 2020;4:e1900094. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/prca.201900094>.
13. Cristea IA, Naudet F. US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. Lancet Psychiatry [Internet]. 31 de octubre de 2019;12:975-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30292-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30292-5).
14. Light SN, Bieliasukas LA, Zubieta JK. «Top-Down» Mu-Opioid System Function in Humans: Mu-Opioid Receptors in Ventrolateral Prefrontal Cortex Mediate the Relationship Between Hedonic Tone and Executive Function in Major Depressive Disorder. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences [Internet]. 2017;29(4):357-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16090171>
15. Browne CA, Lucki I. Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics. Pharmacology & Therapeutics [Internet]. septiembre de 2019;201:51-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.04.009>.
16. Jacobson LH, Vlachou S, Slatery DA LX, Cryan JF. The Gamma-Aminobutyric Acid B Receptor in Depression and Reward. Biological Psychiatry [Internet]. 1 de junio de 2018;83(11):963-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.006>.
17. Frieder A, Fersh M, Hainline R, Deligianidis KM. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. CNS Drugs [Internet]. marzo de 2019;33(3):265-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-019-00605-7>.