

psicofarmacología 121

The background of the cover is a deep blue. A large, stylized brain is composed of many interlocking puzzle pieces. The brain is rendered in a light blue, almost white, color, making it stand out against the darker background. The puzzle pieces are of various shapes and sizes, some of which are missing, creating a fragmented effect. The overall aesthetic is modern and scientific.

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

Sección de ética

04 | Las transiciones de la Ética

Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

05 | Beneficio clínico y funcional de antipsicóticos atípicos en síntomas residuales de depresión resistente. Parte 2

Dr. Daniel Serrani

11 | Microbiota, cerebro, intestino en el envejecimiento

Dra. Alicia Beatriz Kabanchik

21 | Epigenética y esquizofrenia

Dra. María Sol Perez 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).

EDITOR EN JEFE PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

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.

SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

Presidente de honor de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA.

Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina.

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 Nabar 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.

Presidente de Honor de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina.
Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario.
Full Member of the International Psychoanalytic Association.

Las transiciones de la Ética

La ética, como disciplina del comportamiento humano, ha sido influida por las costumbres, el pensamiento y los estilos de vida en las distintas épocas de la evolución humana. Especialmente, ha sido fuertemente conformada por las diversas corrientes filosóficas. Con la intención de tener una visión abarcativa de esta cuestión, podríamos considerar tres grandes épocas, que se describirán a continuación.

Primer momento o período: la ética basada en la creencia. Abarca la Edad Antigua y todo el Medioevo

El pensamiento principal en el que se basaba la ética era la creencia en el “más allá”. La vida terrenal constituía un momento de paso y de preparación para la vida celestial después de la muerte. Por lo tanto, todo pensamiento y todo desarrollo mental giraban en torno al trascender y a la **trascendencia** de este mundo terrenal y finito para después ser compensado en el otro, celestial y eterno. La idea del pecado era sumamente importante: podía ser mental, verbal o corporal. Era pecado no obedecer la autoridad paterna o materna. La ética estaba fuertemente regida por el **credo** y por la **creencia**.

Se dio la simultánea aparición del surgimiento de las ciudades y la formación de una clase media floreciente. El desarrollo cultural fue estimulado por el crecimiento de instituciones monásticas y la aparición de algunas universidades. Hubo una fuerte dedicación de algunas corrientes de pensamiento en las que se destacaban el desarrollo de pensamientos de la filosofía griega, de la romana y, muy especialmente, de la judeocristiana.

Segundo momento o período: la ética entre la duda y la prueba. Abarca la modernidad

La Modernidad surgió en el siglo XV, después de que ocurriesen cambios emblemáticos a nivel mundial, como el descubrimiento de América, el desarrollo de la imprenta, las reformas protestantes y el Renacimiento. En ese momento de la historia del pensamiento científico, surgió una necesidad muy importante: probar o testear la realidad. Aparecieron dos personajes que marcaron el inicio de una época muy importante: Galileo y Descartes. Ambos fueron casi contemporáneos. Galileo precedió ligeramente a Descartes.

René Descartes (La Haye, Turena francesa, 31 de marzo de 1596; Estocolmo, Suecia, 11 de febrero de 1650), también llamado *Renatus Cartesius*, fue un filósofo, matemático y físico francés. Se lo considera el padre de la geometría analítica y de la filosofía moderna. En general, hay un acuerdo en pensar que fue uno de los personajes más destacados de la revolución científica.

Descartes comenzó dudando de todo lo que había conocido y aprendido. Sintió la necesidad de encontrar un pensamiento del cual no se pudiese dudar con toda seguridad. Mientras estaba involucrado en esta búsqueda, tomó conciencia de que él estaba pensando en su propia duda. Esto lo iluminó —en términos psicoanalíticos, logró un *insight*, o sea, una visión interior— y comprendió que, si estaba pensando, era porque estaba existiendo. De aquí surgió el célebre principio “Pienso, luego existo” (*cogito ergo sum*), que se constituyó un elemento fundamental de una nueva filosofía. Embarcado en estas investigaciones, incursionó en el estudio del método de toda investigación científica e inventó la segmentación metodológica. Una síntesis de este método se reduce a los siguientes pasos: 1) toda investigación debe comenzar por segmentar o separar en partes el objeto que se está estudian-

do; 2) cada segmentación debe ser estudiada a fondo, y 3) los datos obtenidos de cada investigación deben ser reunidos en una síntesis. Como se ve, el método estipula el análisis y la síntesis.

Galileo Galilei (Pisa, 15 de febrero de 1564; Arcetri, 8 de enero de 1642) fue astrónomo, filósofo, matemático y físico. Estuvo muy vinculado con la revolución científica. Se interesó por las ciencias y por las artes. Entre sus contribuciones, están el desarrollo del telescopio y la primera ley del movimiento. Se lo puede considerar como el padre de la astronomía moderna, de la física moderna y de la ciencia en general. Seguramente, uno de los aportes más significativos fue la importancia de la experimentación en la investigación científica. Su trabajo experimental es considerado complementario a los escritos de Francis Bacon en el establecimiento del método científico moderno y su carrera científica es complementaria a la de J. Kepler.

Las consecuencias que se fueron dando con estos descubrimientos, seguramente, dieron lugar al desarrollo de las que hoy conocemos como ciencias duras (la física, la química, etcétera) y que tuvieron un auge importante en el pensamiento empirista lógico. Los avances actuales de la ciencia y de la medicina son una muestra de ello.

Tercer momento o período: la ética en la incertidumbre y en el cambio de valores. La Posmodernidad

¿Cuándo termina la Modernidad? ¿Qué es lo que hace bisagra entre la Modernidad y la Posmodernidad? H. Küng dice que el paso de la Modernidad a la Posmodernidad se lo establece demasiado precipitadamente en un breve lapso. Algunos marcan su comienzo en torno al tiempo de la Primera Guerra Mundial, porque significó para Europa el derrumbamiento del milenario Imperio alemán y del sadismo, la caída de los 400 años de estatismo eclesiástico protestante, junto con la moderna teología liberal.

Hay otros eventos de gran importancia, como la llegada del hombre a la Luna, pero lo que no se puede dejar de lado en esta consideración son la Segunda Guerra Mundial; el estallido de las bombas atómicas; muy especialmente, los campos de concentración, y el Holocausto. Estos acontecimientos son fundamentales y fundantes como contexto para justificar un cambio de era caracterizado por el desconcierto y por la incertidumbre. Sartre escribió *La náusea* y Prigogine escribió *El fin de las certidumbres*.

Parece que una de las bases de la ética posmoderna es la crisis de autoridad. Esto significa que las relaciones han pasado de una verticalidad a una horizontalidad. Se ve esto permanentemente en todas partes, por ejemplo, en el tuteo en el diálogo entre personas de generaciones diferentes. Antes, se utilizaba el *usted* acompañado del verbo formulado en tercera persona: “¿Cómo está usted?” en lugar de “¿Cómo estás tú?”. Esto ocurre en el diálogo entre el médico y su paciente. Esta crisis incluye las instituciones más tradicionales, como la familia, la escuela, la Iglesia o el ejercicio profesional. Un segundo tema es el cambio de emprendimientos de larga duración por desarrollos de corta duración: los jóvenes eligen proyectos que les permiten compensaciones en corto tiempo, a cambio de carreras de larga formación; las identidades son más definidas por las apariencias que por los valores de formación. La imagen pública o frente al grupo social es lo que interesa. Esto significa que se valoran más los emprendimientos rápidos que los proyectos que implican valores de larga duración.

Dr. Daniel Serrani

Médico psiquiatra.
Médico geriatra universitario.
Dr. en Psicología.
Mg. en Salud Mental.
Prof. Tit. Herramientas de Investigación (doctorado de Investigación en Gerontología-Maestría en Psico-gerontología. Licenciatura en Psico-gerontología (U. Maimónides).
Docente investigador UNR.
Presidente honorario capítulo de investigación en Psiquiatría de APSA.
Vice-presidente Sociedad Geriatria & Gerontología de Rosario.
Miembro Red Latinoamericana de Investigadores en Gerontología.
Exjefe de Servicio de Salud Mental Hospital Larcade.
Consultor del programa de Naciones Unidas para Países en Desarrollo (PNUD).

Fecha de recepción: 15 de agosto de 2019
Fecha de aceptación: 9 de septiembre de 2019

Beneficio clínico y funcional de los antipsicóticos atípicos en los síntomas residuales de depresión resistente. Parte 2

Resumen

Los pacientes con depresión mayor resistente a menudo presentan síntomas residuales que no se resuelven con antidepresivos y requieren enfoques terapéuticos alternativos. Uno de los objetivos de la terapia es mejorar la calidad de vida del paciente, ya que el retorno al nivel funcional previo a menudo es ponderado como más importante que el solo alivio de los síntomas. La recuperación funcional frecuentemente requiere mejorar síntomas residuales como tristeza, fatiga, alteraciones del sueño, disfunción cognitiva, disminución de la libido o dolores generalizados. Los antipsicóticos atípicos constituyen una terapia adyuvante eficaz en el tratamiento de algunos de dichos síntomas que limitan el funcionamiento cotidiano. Olanzapina (asociada a fluoxetina), risperidona, aripiprazol y quetiapina (recientemente brexpiprazol y cariprazina) han sido aprobados por la FDA con dicha finalidad, aunque en la práctica se siguen empleando otros antipsicóticos atípicos además de los mencionados. En el empleo de estos fármacos debe ponderarse sus efectos ansiolíticos o activadores sobre la calidad de vida, nivel funcional y adherencia al tratamiento del paciente. El presente trabajo se divide en tres partes. En la primera se abordan los conceptos actuales sobre depresión resistente y síntomas residuales, en la segunda parte se hace una revisión de los enfoques terapéuticos de los síntomas residuales incluyendo antipsicóticos atípicos. Se analizan las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de estos agentes así como los eventos adversos evaluados mediante el número necesario para dañar (NND).

Palabras clave

Depresión resistente – Síntomas residuales – Antipsicóticos atípicos.

Serrani Daniel. "Beneficio clínico y funcional de antipsicóticos atípicos en síntomas residuales de depresión resistente. Parte 2". Psicofarmacología 2020;121:5-10.

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

Estrategias terapéuticas para síntomas residuales

En el estudio STAR*D y en el estudio CO-MED (1) se plantean varias alternativas ante la falta de respuesta de la depresión mayor (2), que incluyen el aumento de la dosis, el agre-

gado de un fármaco adyuvante o la rotación del fármaco. La ventaja de la rotación es reducir el riesgo de interacciones y el costo del tratamiento, pero tiene la desventaja de perder el efecto inicial del fármaco, aun cuando este haya sido modesto

o parcial. Además, puede mejorar el desempeño funcional (3) y reducir la carga de la enfermedad en varios de sus niveles.

Antipsicóticos atípicos en síntomas residuales

Si bien la FDA ha aprobado solo cuatro antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la depresión resistente y de sus síntomas (aripirazol, olanzapina-fluoxetina, quetiapina y brexpiprazol), es corriente el empleo de otros antipsicóticos atípicos como la risperidona, la paliperidona, la lurasidona, la asenapina, el sertindol o la clozapina, por citar algunos.

Los fundamentos para el uso de antipsicóticos atípicos en la depresión mayor refractaria deriva de sus complejos efectos farmacológicos en varios receptores y transportadores. Todos los antipsicóticos atípicos son antagonistas de los receptores D_2 y $5HT_{2A}$. Los estudios iniciales sobre potenciación con antipsicóticos atípicos mostraron resultados dispares. El primer estudio publicado (4) fue un reporte de ocho casos con depresión resistente a ISRS tratados con risperidona en dosis bajas (0,5-1 mg) con buenos resultados en poco tiempo (una semana). Este estudio fue seguido por ensayos doble ciego en los que se agregó olanzapina a no respondedores a la fluoxetina (5). Sin embargo, dos estudios subsecuentes en resistentes a la nortriptilina o a la venlafaxina con cambio a olanzapina-fluoxetina no mostraron beneficios (6-7).

Recientemente, seis de siete ensayos doble ciego demostraron una mayor eficacia de antipsicóticos atípicos agregados a antidepresivos en la depresión refractaria comparados con un placebo (8-13). En un metanálisis en el que se agregaron diez ensayos randomizados de potenciación de antidepresivos con antipsicóticos atípicos en la depresión resistente, se encontró una diferencia estadísticamente significativa de remisión para

los que fueron tratados con antipsicóticos atípicos comparados con placebo (47 % vs. 22 %). La principal limitación fue la tolerancia expresada en diferentes tasas de discontinuación del tratamiento entre los antipsicóticos y el placebo (37 % vs. 12 %, respectivamente) (Figura 1).

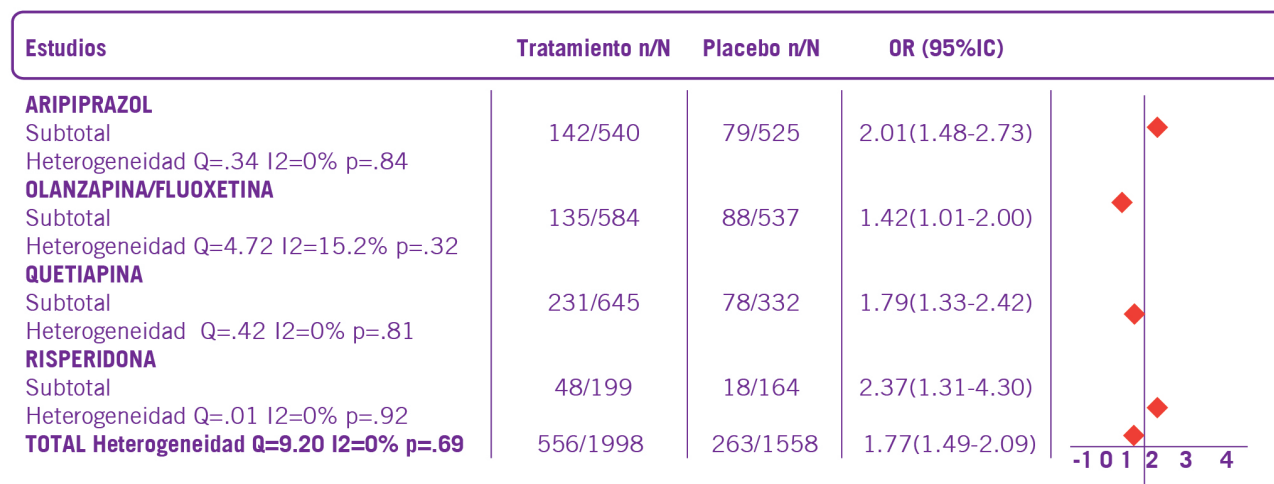
Para superar las limitaciones de los metanálisis tradicionales sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos en la depresión resistente, un metanálisis en red (14) permitió integrar evidencia directa e indirecta de varios ensayos randomizados para determinar la eficacia comparativa y la tolerancia a los antipsicóticos atípicos como potenciadores. Se incluyeron dieciocho ensayos randomizados con una $n=4422$ pacientes que emplearon siete tipos de antipsicóticos atípicos con diferentes dosis comparados con placebo. Los resultados muestran que todos los fármacos fueron más eficaces que el placebo (diferencias medias estandarizadas= -0,27 a -0,43) sin diferencias significativas entre sí (Figura 2).

Sin embargo, todos los antipsicóticos, excepto la risperidona, tuvieron mayores efectos colaterales y discontinuación que el placebo (OR= 2,72 a 6,40). La quetiapina en dosis media de 250-350 mg/día tuvo mayor tasa de discontinuación que el placebo (OR=1,89). La risperidona y el aripirazol —y la quetiapina, en menor medida— fueron superiores al placebo en los resultados de calidad de vida y funcionamiento cotidiano (diferencias medias estandarizadas: -0,38, -0,26, -0,12, respectivamente) (Figura 3).

Como conclusión, se comprobó que todos los antipsicóticos atípicos en sus dosis habituales fueron eficaces para reducir síntomas residuales y mejorar la calidad de vida, pero los efectos adversos fueron los principales limitantes del beneficio, especialmente a largo plazo.

Figura 1

Tasas de remisión para antipsicóticos atípicos en depresión mayor refractaria



Aripiprazol-Brexiprazol

En dos estudios recientes doble ciego se empleó aripiprazol como potenciador en la depresión resistente (15). A estos pacientes se les agregó aripiprazol o un placebo en condiciones doble ciego por seis semanas y se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en remisión de 26 % vs. 15 % respectivamente ($P < 0,05$). También se encontraron menores tasas de discontinuación (2 % para el aripiprazol y 1,7 % para el placebo: $P > 0,05$). Este fue el primer ensayo aprobado para tratamiento de potenciación en la depresión refractaria y la primera medicación aprobada por la FDA para depresión mayor unipolar refractaria. En un estudio prospectivo randomizado hubo mayores tasas de remisión para el aripiprazol comparado con el bupropion a las seis semanas (55,4 % vs. 34 %, respectivamente: $P = 0,031$). En otro estudio con brexpiprazol como adyuvante en la depresión mayor refractaria, se observó una mejoría general y cognitiva, así como el aumento del nivel de alerta a las seis semanas, sin efectos adversos como somnolencia diurna o sedación prolongada, pero con mayor riesgo de acatisia o inquietud psicomotriz comparado con la olanzapina y la quetiapina en los análisis de NND (número necesario para dañar).

Además, cuatro ensayos doble ciego (16-19) han demostrado que la potenciación con aripiprazol mejora los síntomas depresivos cuando el antidepresivo anterior ha fallado. Las dosis oscilan entre 2-20 mg/día con una media de 10-12 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes fueron la acatisia, la inquietud, la fatiga, la somnolencia, la constipación, la boca seca y los temblores. El aripiprazol tiene una mayor afinidad con el receptor $5HT_{1A}$ y posee efectos mixtos agonistas y anta-

gonistas en varios receptores de dopamina, lo que sugiere un posible efecto antidepresivo.

Quetiapina

La quetiapina y la quetiapina XR se ensayaron para la potenciación en la depresión resistente en cuatro ensayos doble ciego con reportes de una mejoría (20) con dosis de hasta 600 mg/día (dosis media 182 mg) y una mejoría sintomática desde la primera semana. En otro ensayo (21), se emplearon dosis de 100 mg/día y no se obtuvieron respuestas tan tempranas. En los dos ensayos restantes, se obtuvo una mejor respuesta con 300 mg/día que con 150 mg/día de quetiapina XR y ambas dosis mostraron efectos beneficiosos al final de la primera semana. En un estudio doble ciego (22), también se demostró la eficacia de la quetiapina asociada a la paroxetina comparada con un antidepresivo, solo con el agregado de que no se requirió el fracaso del antidepresivo antes de agregar la quetiapina.

En un ensayo randomizado abierto de no inferioridad controlado con una rama activa (23) más reciente, se comparó la quetiapina XR 300 mg como monoterapia y como potenciación comparada con el litio (litemia entre 0,6-1,2 mmol/L). No se demostró superioridad de la quetiapina en ambas formas comparada con el litio, en tanto que los efectos adversos para la quetiapina incluyeron la somnolencia, la letargia, la fatiga, la sequedad bucal, los mareos y el aumento del apetito.

El estudio AMBER (24) comparó la quetiapina en monoterapia con el escitalopram y un placebo, sin encontrar diferencias en la mejoría entre los grupos en el punto final, pero la quetiapina fue más eficaz que el placebo en los puntos de dos a cuatro semanas y el escitalopram mejoró los síntomas a

Figura 2

Metanálisis de la eficacia comparativa de los antipsicóticos atípicos como potenciadores

QTP 1	1.85	1.85	0.99	1.45	1.54	5.68	6.40
-0.03	RIS	0.57	0.30	0.73	0.52	2.10	2.37
-0.06	-0.04	QTP 2	1.09	0.85	0.90	3.32	3.73
-0.12	-0.10	-0.06	ARI 1	0.51	0.87	7.59	2.72
-0.16	-0.14	-0.10	-0.40	ARI 2	1.25	10.26	2.88
-0.16	-0.14	-0.10	-0.40	0.00	OFC 1	8.53	3.52
-0.40	-0.38	-0.34	-0.28	-0.24	-0.24	OFC 2	0.43
-0.43	-4.11	-0.37	-0.31	-0.27	-0.27	-0.03	PBO
Resultados			Tratamiento			Efecto colateral	

QTP: quetiapina, ARI: aripiprazol, OFC: olanzapina-fluoxetina

la cuarta semana. El ensayo AMETHYST (25) fue un estudio de cincuenta y dos semanas controlado con un placebo que evaluó el tiempo transcurrido hasta un nuevo episodio depresivo. Los pacientes con quetiapina XR tuvieron menos recaídas y un mayor tiempo libre de síntomas con los habituales efectos adversos.

Risperidona

Desde el primer reporte de casos en 1999, la risperidona se ha empleado como adyuvante para los antidepresivos en tres ensayos randomizados doble ciego controlados con placebo (26-29). Se registró una mejoría en los síntomas depresivos con risperidona adyuvante a dosis de 2 mg/día. En un estudio sobre el riesgo de suicidio en la depresión resistente (30), se siguió durante ocho semanas a pacientes asignados aleatoriamente a un grupo activo con un antidepresivo más risperidona en dosis de 0,25 a 2 mg/día y un placebo. Los pacientes con risperidona redujeron la ideación suicida dentro de las dos semanas de tratamiento y este se sostuvo durante las ocho semanas. Resultados beneficiosos con risperidona como potenciador se encontraron en otros estudios (31-33).

En estos, se investigó el tiempo hasta la recaída luego de la recuperación. Los estudios tenían una fase abierta en la cual los pacientes fueron tratados con citalopram seguido por una fase abierta de potenciación con risperidona. Los pacientes que alcanzaron la resolución sintomática entraron en la fase doble ciego que comparaba el citalopram con un placebo y el citalopram más la risperidona. Ambos ensayos demostraron un mayor tiempo hasta la recaída en los pacientes con risperidona. Los efectos adversos más frecuentes fueron el

aumento de peso, la hiperprolactinemia, la sequedad bucal y la somnolencia.

Olanzapina

La olanzapina, junto con la fluoxetina, han sido ensayadas en tres estudios doble ciego comparadas con antidepresivos solos en la depresión resistente (34-35). Se encontró que la combinación de fluoxetina y de olanzapina no fue superior a un antidepresivo solo en el punto final, pero encontraron que los síntomas depresivos disminuyeron antes con la combinación. En un ensayo abierto de setenta y seis semanas (36), se encontró que la olanzapina y la fluoxetina asociadas fueron superiores a la rama comparativa de un antidepresivo solo en dosis equivalentes, comenzando al cuarto día y se mantuvo durante todo el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron el aumento de peso ($\geq 10\%$ de la línea de base) en 31 % de los pacientes, la somnolencia, el aumento del apetito, el aumento del colesterol, la ansiedad, el temblor, la cefalea, la boca seca y la astenia.

Ziprasidona

Dos ensayos abiertos de ziprasidona y un ensayo doble ciego (37-38) no mostraron mejorías entre el grupo activo y el placebo. Las dosis fueron flexibles (hasta 160 mg/día) y, en general, tuvo buena tolerancia.

Clozapina

Se ha evaluado en estudios pequeños (39) con alguna evidencia de mejoría sintomática, pero con poca tolerancia a efectos adversos.

Figura 3

Metanálisis de la tolerancia comparativa a antipsicóticos atípicos como potenciadores

QTP 1	0.74	0.62	0.77	0.74	0.49	0.83	0.97
-0.13	RIS	0.94	1.08	1.05	0.69	1.34	1.26
-0.15	-0.03	QTP 2	1.29	1.27	0.82	1.59	1.36
-0.20	-0.07	-0.05	ARI 1	1.02	0.66	1.25	1.21
-0.29	-0.16	-0.14	-0.09	ARI 2	0.63	1.06	1.23
-0.35	-0.23	-0.20	-0.16	0.00	OFC 1	1.63	1.89
				-0.24	-0.24	OFC 2	0.97
-0.38	-0.26	-0.23	-0.18	-0.27	-0.27	-0.03	PBO
CV/función			Tratamiento			Discontinuación	

QTP: quetiapina, ARI: aripiprazol, OFC: olanzapina-fluoxetina

Paliperidona

En un estudio de caso, se comprobó la mejoría de la depresión con el agregado de la paliperidona a la venlafaxina, luego de una semana de tratamiento y una mejoría sostenida a las tres semanas sin efectos adversos importantes (41).

Dosis empleadas de antipsicóticos atípicos

Para el aripiprazol, se emplearon dosis de 5 mg/día; para la quetiapina, dosis de 200-300 mg/día; para la risperidona, de 3 mg/día, y para la olanzapina fueron de 6-12 mg/día. La población más adecuada para el empleo de antipsicóticos atípicos como coadyuvantes, según las guías de la APA (41), son aquellos que han fallado en un ensayo con antidepresivos. Sin embargo, dados los frecuentes efectos adversos, se deberían reservar especialmente para aquellos que no exhiban factores de riesgo metabólico y que se beneficien de la ventaja de un inicio de acción más rápido, especialmente, cuando existe riesgo de suicidio o de internación. También, en aquellos casos en los que se quieren aprovechar sus efectos sobre síntomas residuales, como la ansiedad, el insomnio o la inhibición psicomotriz y cognitiva.

La dosis de los antipsicóticos para la depresión resistente no es la misma que para los episodios psicóticos en la esquizofrenia o en la manía. La dosis promedio de aripiprazol es de 5-20 mg/día con una dosis de comienzo de 2,5 mg. La quetiapina se emplea en dosis de 50-300 mg/día con una mayor reducción de los síntomas depresivos en el rango de 150-300 mg/día. La dosis de olanzapina (combinada con la fluoxetina) es de 3/25 mg-12/50 mg. Los datos anteriores reflejan la evidencia objetiva disponible sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos en la depresión mayor refractaria, pero hay que preguntarse cuáles son los factores que tienen en cuenta los psiquiatras a la hora de prescribir en el mundo real. Una encuesta reciente llevada a cabo entre 411 psiquiatras y médicos de atención primaria (6) reveló que los antipsicóticos atípicos fueron recetados en el 13 % de casi 4200 pacientes con depresión mayor asistidos. En el 52 % de los casos, la principal razón para prescribir el antipsicótico fue mejorar la sintomatología general, pero el 42 % refirió que tenía en cuenta otras características específicas del antipsicótico, ta-

les como la sedación (20 %) y la activación (15 %). Esto implica que, en lugar de considerar la depresión en forma global, los profesionales prestaron atención a los dominios de esta que excedían claramente los rasgos psicóticos y se enfocaron en el espectro de la activación, como la desmotivación, la hipobulia, la agitación, la irritabilidad y la hostilidad.

Las principales limitaciones referidas por los médicos tratantes para prescribir antipsicóticos atípicos fueron su preocupación por los efectos colaterales de estos fármacos —incluidos el aumento del peso (60 %), los efectos metabólicos (57,6 %), los síntomas extrapiramidales (43,2 %), la sedación (31,9 %) y acatisia (25,6 %)—. En el estudio STAR*D, se comprobó que el 46 % de los pacientes con depresión mayor exhibían altos niveles de ansiedad basal, hecho confirmado por varios estudios. En efecto, el agregado en el DSM-5 del especificador *distrés ansioso* representa un intento de advertir sobre los riesgos que implica la ansiedad en la depresión, ya que no solo predice una respuesta peor al tratamiento con antidepresivos tradicionales, sino que se asocia con mayores tasas de suicidalidad. Los trastornos del sueño también son quejas habituales en el paciente depresivo y una de las principales causas que motivan la búsqueda de atención médica.

Al igual que con la ansiedad, se asocia con un mayor riesgo de suicidalidad y de deterioro cognitivo, y con una mayor discapacidad laboral, con un claro perjuicio en el funcionamiento diario. En una investigación entre psiquiatras sobre el uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento en dos casos habituales de depresión, tales como los pacientes con depresión mayor e insomnio y ansiedad o con fatiga, letargia y desesperanza, se obtuvieron las siguientes respuestas. En el primer caso, los antipsicóticos atípicos olanzapina y quetiapina fueron los más seleccionados, seguidos por el aripiprazol o el brexpiprazol. En tercer lugar, el 25 % escogió, además, una benzodiacepina. El fundamento racional de administrar un antipsicótico a un paciente con un alto nivel de ansiedad y agitación es reducir su activación sin llegar a la sedación y el sueño diurno, vigilando la aparición de efectos adversos en caso de uso prolongado, ya que la activación, la ansiedad, el sueño y la sedación cumplen funciones adaptativas a lo largo de un continuo dentro de las actividades cotidianas del paciente.

Referencias bibliográficas

- 1. Gaynes B N, Dusetzina S B, Ellis A R, Hansen R A, Farley J F, Miller W C y Stürmer T. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR*D. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012; 32(1): 114-119.
- 2. Rush A J, Trivedi M H, Stewart J W, Nierenberg A A, Fava M, Kurian B T, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(7): 689-701.
- 3. Komossa K, Depping A M, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 8(12): CD008121.
- 4. Ostroff R B, Nelson J C. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 256-259.
- 5. Shelton R C, Tollefson G D, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 131-134.
- 6. Shelton R C, Williamson D J, Corya S A, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 1289-1297.
- 7. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson GA. Randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression.

Depress Anxiety. 2006; 23: 364-372.

- 8. Keitner G I, Garlow S J, Ryan C E. Risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat major depression. 159th Annual Meeting of APA, 2006.
- 9. Mahmoud R A, Pandina G J, Turkoz I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 593-602.
- 10. Khullar A, Chokka P, Fullerton D, McKenna S, Blackman A. Quetiapine as treatment of non-psychotic unipolar depression with residual symptoms: double blind, randomized, placebo controlled study. 159th Annual Meeting of APA; 2006.
- 11. Mattingly G, Ilivicky H, Canale J, Anderson R. Quetiapine augmentation for treatment-resistant depression. 159th Annual Meeting of the APA, 2006.
- 12. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety*. 2007; 24: 487-494.
- 13. Thase M E, Corya S A, Osuntokun O, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 224-236.
- 14. Zhou X, Keitner G I, Qin B, Ravindran A V, Bauer M, Del Giovane C & Xie P. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 18(11): pyv060.
- 15. Berman RM, Marcus R N, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 843-853.
- 16. Yoon, J. Aripiprazole augmentation worth it in treatment-resistant depression. *Pharmacoeconomics & Outcomes News*. 2019; 821: 7-9.
- 17. Han C, Wang S M, Kwak K P, Won W Y, Lee H, Chang C M, Pae C U. Aripiprazole augmentation versus antidepressant switching for patients with major depressive disorder: a 6-week, randomized, rater-blinded, prospective study. *Journal of psychiatric research*. 2015; 66:84-94.
- 18. Amerio A, Odone A & Ghaemi S N. Aripiprazole augmentation in treating comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Journal of affective disorders*. 2019; 249:15-19.
- 19. Kamijima K, Yasuda M, Yamamura K & Fukuta Y. Real-world effectiveness and safety of aripiprazole augmentation therapy in patients with major depressive disorder. *Current Med Res and Op*. 2018; 34(12):2105-2112.
- 20. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *DepressAnxiety*. 2007; 24: 487-494.
- 21. Garakani A, Martinez J M, Marcus S, Weaver J, Rickels K, Fava M, & Hirschowitz J. A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. *International clinical psychopharmacology*. 2008; 23(5): 269-275.
- 22. Yargic L I, Corapcioglu A, Kocabasoglu N, Erdogan A, Koroglu G & Yilmaz D. A prospective randomized single-blind, multicenter trial comparing the efficacy and safety of paroxetine with and without quetiapine therapy in depression associated with anxiety. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 2004; 8(4): 205-211.
- 23. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J & Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2010; 127(1-3):19-30.
- 24. Astra-Zeneca. A multi-centre, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled Phase III study of the efficacy and safety of quetiapine fumarate extended release (Seroquel XR™) as monotherapy in the treatment of adult patients with major depressive disorder study. www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/8579603 ClinicalTrials.gov ID NCT00351169. Study code: D1448C00004.
- 25. Astra-Zeneca. A multi-center, double-blind, randomized-withdrawal, parallel-group, placebo-controlled Phase III study of the efficacy and safety of quetiapine fumarate extended release (Seroquel XR™) as monotherapy in the maintenance treatment of patients with major depressive disorder following an open-label stabilization period www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinicaltrials/resources/pdf/8579609 ClinicalTrials.gov ID NCT00278941. Study code: D1448C00005.
- 26. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22: 379-387.
- 27. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. For the STAR*D Study Team: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1231-1242.
- 28. Fava M, Rush A J, Wisniewski S R, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1161-1172.
- 29. Mahmoud R A, Pandina G J, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso C M, Kujawa M J & Gharabawi-Garibaldi G M. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007; 147(9): 593-602.
- 30. Reeves H, Batra S, May R S, Zhang R, Dahl D C, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(8): 1228-1236.
- 31. Keitner G I, Garlow S J, Ryan C E, Ninan P T, Solomon D A, Nemeroff C B & Keller M B. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *Journal of psychiatric research*, 2009; 43(3): 205-214.
- 32. Rapaport M H, Gharabawi G M, Canuso C M, Mahmoud R A, Keller M B, Bossie C A & Dunbar F. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(11): 2505.
- 33. Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, Bossie CA, Greenspan A, Turkoz I & Reynolds III C. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Ger Psych*, 2008; 16(1): 21-30.
- 34. Shelton RC & Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008; 117(4): 253-259.
- 35. Corya S A, Williamson D, Sanger T M, Briggs S D, Case M & Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Dep & Anxiety*, 2006; 23(6): 364-372.
- 36. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter T A, Sachs G, Bowden C & Evans A R. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of general psychiatry*. 2003; 60(11): 1079-1088.
- 37. Papakostas G I, Petersen T J, Nierenberg A A, Murakami J L, Alpert J E, Rosenbaum J F et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(2): 217-21.
- 38. Dunner D L, Amsterdam J D, Shelton R C, Loebel A, Romano S J. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(7): 1071-7.
- 39. Quante A, Zeugmann S, Bajbouj M, Anghelescu I. Clozapine in medication- and electroconvulsive therapy-resistant, depressed inpatients: a case series. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27(6): 715-7.
- 40. Yang F W, Liang C S. Paliperidone augmentation for treatment-resistant depression: a case report. *J Clin Psychopharmacol*, 2011; 31(2): 245-6.
- 41. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 13-75.
- 42. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2010; 25(suppl 2): S12-S21.

Dra. Alicia Beatriz Kabanchik

Médica Psiquiatra.

Dra. en Salud Mental, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Magister en Psiconeurofarmacología. Universidad Favaloro.

Directora de la carrera de Especialista en Psicogeriatría. Universidad Maimónides.

Fecha de recepción: 14 noviembre de 2019

Fecha de aceptación: 24 enero de 2019

Microbiota, cerebro, intestino en el envejecimiento

Resumen

Con el incremento de la tasa de envejecimiento poblacional mundial, las consultas por patologías depresivas y degenerativas del adulto mayor son de alta frecuencia. En los últimos años, se retomaron y desarrollaron investigaciones relacionadas con la disfunción intestinal y su vinculación con el cerebro. En este trabajo se realiza una revisión acerca de la evolución de la microbiota a lo largo de la vida, las vías de comunicación entre el cerebro y el intestino; su vinculación con el estrés, la depresión, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer; el uso de simbióticos como factores de prevención, y los abordajes terapéuticos.

Palabras clave

Microbiota – Cerebro – Intestino – Envejecimiento.

Kabanchik Alicia Beatriz. "Microbiota, cerebro, intestino en el envejecimiento". *Psicofarmacología* 2020;121:11-20.

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

Todas las enfermedades comienzan en el Intestino.

Hipócrates, 400 a. C.

Cada una de las sustancias de la dieta de un hombre actúa sobre su cuerpo y lo cambia de alguna manera y de estos cambios depende toda su vida.

Hipócrates, 400 a. C.

de salud y enfermedad. Dentro de sus objetivos, está llegar a desarrollar nuevos medicamentos o tratamientos no invasivos para las enfermedades mentales. Estos proyectos son:

1. *The Human Microbiome Project* (2007) del *National Institute of Health* de EE. UU. (<http://hmpdacc.org>).

2. Proyecto Meta HIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*) (2008-2012) de la Unión Europea (www.metahit.eu).

Introducción

Dos grandes proyectos estudian la estructura y la funcionalidad de la microbiota humana y su relación con los estados

Microbiota

Se denomina *microbiota normal* o *flora microbiana normal* al conjunto de microorganismos que se encuentran, gene-

ralmente, asociados a tejidos sanos del cuerpo humano; *microbiota intestinal* (MI), a la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo, y *microbioma*, a las comunidades microbianas, sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que los rodean en cada una de las localizaciones. El término microbiota fue acuñado por Lederberg (1) —biólogo molecular, que ganó el Premio Nobel de Medicina en 1958 (compartido), por sus estudios genéticos en bacterias—. La microbiota intestinal contiene 100 billones de microorganismos, que incluyen, como mínimo, mil especies diferentes de bacterias que comprenden más de tres millones de genes, ciento cincuenta veces más que en el genoma humano. Puede pesar hasta 2 kg y dos tercios son específicos de cada persona. Se la describe como un documento de identidad, ya que es única en cada individuo (*Gut Microbiota for Health World Summit*, 2018). Está compuesta, por dos filotipos principales de bacterias: *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y, en menor medida, actinobacterias (2-3).

Las funciones de la microbiota son:

Funciones metabólicas: recuperar energías y nutrientes de los alimentos, generar ácidos grasos de cadena corta protectores de la barrera intestinal, favorecer la absorción de iones (Ca, Mg, Fe), producir vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico) y sintetizar aminoácidos a partir del amoníaco o de la urea.

Funciones de protección: prevenir la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes que viven dentro del cuerpo con potencial patógeno.

Funciones tróficas: controlar la proliferación y diferenciación de las células del epitelio intestinal, ya que una microbiota alterada puede generar patologías (4-5).

Evolución lo largo de la vida

Estéril en el interior del útero, el aparato digestivo del recién nacido es rápidamente colonizado por microorganismos de la madre (vaginales, heces, piel, pecho) y del entorno en el que tiene lugar el nacimiento, el aire, etc. Los nacidos por parto vaginal adquieren bacterias maternas de tipo *Lactobacillus* y *Prevotella*; los nacidos por cesárea, de *Stafilococcus*. Se estabilizan alrededor de los tres años y continúan su evolución a un ritmo más estable (6). Los bebés amamantados, al menos parcialmente, presentan niveles más altos de *Bifidobacterium*.

Estas bacterias poseen propiedades probióticas. Con la diversificación de la dieta, la microbiota de los niños se modifica hasta adquirir un mayor número de bacterias del *Filum firmicutes*, características de la microbiota del adulto (7).

En el adulto, la microbiota es cada vez más diversa, pero

mucho más estable y más difícil de modificar; puede albergar entre quinientas y mil especies de microorganismos, está compuesta por *Firmicutes* (65 %), *Bacteroidetes* (23 %) y *Actinobacterias* (5 %) (8). La microbiota permanece estable hasta los 65 años aproximadamente. Con el avance de la edad hay pérdida progresiva de la diversidad (*Gut microbiota for Health*, 2015) (9), la composición está influenciada por factores ambientales y del huésped (8), el tipo de dieta, determinadas enfermedades, algunos fármacos como los antibióticos, la geografía y el entorno físico del individuo (10). En sentido inverso, las modificaciones que experimenta la MI también influyen sobre diversos parámetros relacionados con la salud.

En un análisis comparativo de la microbiota filogenética de semisupercentenarios (105 a 109 años), se halló una creciente abundancia de especies subdominantes (11). La presencia de una microbiota tan comprometida en los centenarios se asocia con un aumento del estado inflamatorio (*inflamm-aging*). Esto puede explicarse por una marcada disminución de especies simbióticas con propiedades antiinflamatorias (12). Los sujetos ancianos, en comparación con la población adulta, tienen mayor presencia de *Enterobacteriaceae* y de *Bacteroidetes*, que podrían estar asociadas con la disminución del estado general de salud, con la desnutrición y con una mayor necesidad de medicación (13).

El envejecimiento saludable se correlaciona con un microbioma diverso (14). Cuando la microbiota intestinal no puede adaptarse a los cambios y aparece una pérdida de balance en su composición, se denomina *disbiosis*. Los cambios disbióticos se comunican al huésped a través de diversas vías de señalización y moléculas, lo que lleva a muchas patologías degenerativas (9). Los estudios en animales sin gérmenes (GF) han demostrado que la colonización bacteriana del intestino es fundamental para el desarrollo y posterior funcionamiento del sistema nervioso central (SNC). Esto influye en los sistemas de señalización neurotransmisora sináptica y neurotrófica, y en la neurogénesis (15).

Eje cerebro-intestino

La comunicación cerebro-intestino es dinámica y bidireccional a través de las vías nerviosa y hemática. La microbiota desempeña un papel importante en esto (16). El intestino posee un ecosistema propio, la microbiota intestinal, con 100 billones de microorganismos y un sistema nervioso propio, (SNE) de más de 500 millones de neuronas (*Gut Microbiota Health*, 2019). Al SNE se lo llama el *pequeño cerebro*, el *minicerebro*, el *cerebro abdominal*, el *cerebro digestivo* o el *segundo cerebro*.

El SNE es la única parte del cuerpo que puede rechazar o ignorar un mensaje que llega desde el cerebro. Se postula

que la comunicación se produce a través de tres sistemas: el nervio vago, la vía sistémica (con la liberación de hormonas, metabolitos y neurotransmisores) y el sistema inmunitario (por la acción de las citocinas) (17).

Nervio vago (VN)

Es un nervio mixto compuesto por 80 % de fibras aferentes y 20 % de fibras eferentes. Representa la rama parasimpática del SNA. A través de sus vías aferentes, detecta los metabolitos de la microbiota. Estos estimulan al SNC a través de la red autonómica central, lo que genera una respuesta (18).

Las fibras aferentes pueden estimular a las eferentes a través de la vía colinérgica antinflamatoria (CAP) (19). Estas últimas pueden reducir la inflamación digestiva, la permeabilidad intestinal y modular, indirectamente, la microbiota. La liberación de acetilcolina (ACh) desde las terminales del SNA parasimpático inhibe la secreción de TNF- α y la síntesis de citocinas en macrófagos viscerales (93).

El vago parece diferenciar entre bacterias no patógenas y potencialmente patógenas. Incluso en ausencia de inflamación manifiesta, las vías vagales median señales que pueden inducir efectos ansiogénicos y ansiolíticos, dependiendo de la naturaleza del estímulo (21). En la vejez, la actividad parasimpática disminuye y aumenta el tono simpático (22).

Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA)

Regula procesos corporales en respuesta al estrés. La comunicación entre la microbiota intestinal y el eje HPA está estrechamente relacionada con otros sistemas, como el sistema inmunitario, la barrera intestinal y la barrera hematoencefálica, los metabolitos microbianos y las hormonas intestinales, como así también con el sistema nervioso sensorial y autónomo (2). Varios trastornos del eje microbiota-intestino-cerebro están asociados con la desregulación del eje HPA. La activación del eje HPA por la microbiota intestinal puede ocurrir como resultado de una mayor permeabilidad de la barrera intestinal y un estado proinflamatorio (24).

El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) se considera el principal sistema neuroendocrino que regula varios procesos corporales en respuesta a estresores psicológicos y físicos. El factor liberador de corticotropina (CRF), el principal regulador del eje HPA, se libera del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo en respuesta al estrés e induce la liberación de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en la circulación sistémica, que luego induce la secreción de glucocorticoides desde la corteza suprarrenal.

La liberación de glucocorticoides, a su vez, conduce a una inhibición de la retroalimentación a través de la unión de los glucocorticoides a los receptores de glucocorticoides (GR) localizados en las regiones del cerebro sensibles al estrés a través de la modulación transcripcional (23). Por lo tanto, los glucocorticoides constituyen el principal efector y, con la se-

ñal del sistema neuroendocrino y a través del receptor para glucocorticoides, ejercen efectos múltiples sobre las moléculas y sobre las células inmunes (26).

Los adultos mayores tienen patrones distintos de producción de cortisol, que incluyen una mayor producción de cortisol diurno y una pendiente diurna más plana. El cortisol diurno es un marcador de la actividad del eje HPA, que puede ser uno de los mecanismos biológicos que vinculan los factores estresantes con la disminución de la salud relacionada con la edad. Se plantea que el ritmo diurno del cortisol se ve alterado por el envejecimiento y por la exposición al estrés crónico (25). Los niveles de cortisol durante el día son más altos en las edades más avanzadas y en los hombres, en comparación con las mujeres (27).

Los trastornos clínicos afectivos, como la depresión, están asociados con patrones desregulados de cortisol (28). Los niveles consistentemente altos de cortisol basal están asociados con el deterioro de la memoria (29), una respuesta disminuida del sistema inmunitario (30) y el aumento de la fragilidad (31).

El estado de fragilidad es un síndrome clínico-biológico caracterizado por una disminución de la resistencia y de las reservas fisiológicas del adulto mayor ante situaciones estresantes, a consecuencia del acumulativo desgaste de los sistemas fisiológicos, lo que causa un mayor riesgo de sufrir efectos adversos para la salud como las caídas, la discapacidad, la hospitalización, la institucionalización y la muerte (94).

Sistema inmune (SI)

La microbiota desempeña un papel fundamental en la inducción, entrenamiento y función del sistema inmunitario del huésped (95). El recién nacido cuenta con un sistema inmunitario completo, pero relativamente inmaduro (Abbas AK, 2011). La maduración inmune probablemente está influenciada directa o indirectamente por la presencia de microbios comensales (54, 98). Cuando la microbiota intestinal se está desarrollando, la interacción de esta con el huésped resulta en la evolución de un sistema inmune intestinal único y distinto. El desafío que enfrenta el sistema inmune de la mucosa del huésped es discriminar entre patógenos y organismos benignos mediante la estimulación protectora de la inmunidad (99).

El período posnatal representa, por lo tanto, un momento potencialmente crítico en el que las exposiciones microbianas en la vida temprana pueden tener profundas influencias en el desarrollo morfológico y funcional del sistema inmune (34). El uso de animales libres de gérmenes (GF) permitió el desarrollo de la idea de que la microbiota influye en el sistema inmune (34). El proceso de envejecimiento provoca cambios en el sistema inmune que afectan su funcionamiento y su desarrollo.

Inmunosenescencia es el término acuñado para la disminución de la competencia inmune asociada a la edad, que hace que los individuos sean más susceptibles a la enfermedad y aumente la morbilidad y mortalidad debido a enfermedades

infecciosas. Hay una disminución de la inmunidad adaptativa y un aumento del estado inflamatorio crónico de bajo grado, lo que se conoce como *Inflamm aging* (35). El comportamiento innato del sistema inmune está relativamente preservado durante el envejecimiento en comparación con el comportamiento adaptativo. El SI es capaz de reaccionar específica e inmediatamente a distintos estímulos tanto psicológicos como biológicos (26).

Los estudios sobre la evolución del sistema inmune indican que las respuestas al estrés, la inmunidad y la inflamación están profundamente interconectadas y constituyen una red integrada de defensa capaz de hacer frente a la mayoría de los estresores, incluidos los antígenos microbianos. Los lipopolisacáridos (LPS) o las endotoxinas son el mayor componente de la membrana externa de las bacterias gramnegativas.

Los patrones moleculares asociados a microbios (MAMP), como el lipopolisacárido (LPS), la lipoproteína bacteriana (BLP), la flagelina, el ADN CpG, entre otros, activan el sistema inmunitario de varias células, particularmente, de las células inmunes innatas, como los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas. Una vez activadas, estas células producen numerosas citocinas proinflamatorias, como IL-1 α , IL-1 β , TNF α e IL-6, que llegan al cerebro cruzando el BBB a través de los transportadores de difusión y de citocinas. Una vez en el cerebro, estas citocinas actúan sobre los receptores expresados por las neuronas y las células gliales, particularmente, las microglías (fagocitos inmunes innatos residentes en el cerebro), lo que altera su estado de activación y fisiología (40). Las citocinas son capaces de actuar sobre los receptores de diferentes nervios aferentes promoviendo alteraciones de las señales desde el tubo digestivo hasta el sistema nervioso central (39). Las bacterias son necesarias para el funcionamiento saludable de los sistemas inmunitarios (16).

Neurotransmisores

Las aminas biogénicas, incluidas la dopamina, la noradrenalina, la serotonina y las histaminas, son generadas por microorganismos intestinales comensales. Se sugiere que desempeñan funciones como moléculas de señalización que median la función de la microbiota intestino-cerebro (42).

El cerebro de un anciano se caracteriza por varias modificaciones en los neurotransmisores y receptores postsinápticos, reducción de la serotonina y de la acetilcolina, y deficiencia de dopamina con efectos secundarios sobre el humor, la memoria y la función motora.

Serotonina: el 90 % se produce en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal. Interactúan con los aferentes vagales. La microbiota regula la biosíntesis de la serotonina (43). La *Escherichiacoli* K12, *Streptococcus thermophilus*, entre otros, son conocidas por sintetizar 5-HT (44-45). La serotonina intestinal no atraviesa la BHE; la conexión es indi-

recta a través del SNE (32).

Dopamina: 50 % de la dopamina se genera en el tracto gastrointestinal. Las neuronas entéricas dopaminérgicas del tracto gastrointestinal superior generan el 14 al 20 % y el 6 % en la porción baja del intestino grueso. Durante el envejecimiento, se pierden marcadores bioquímicos presinápticos y postsinápticos en el sistema dopaminérgico nigroestriado (46).

Noradrenalina: la *Escherichia coli* (44) produce noradrenalina. La noradrenalina no está significativamente afectada por la edad. Una posible explicación es que este neurotransmisor es menos vulnerable al estrés oxidativo.

GABA: los lactobacilos incluyen las cepas con la producción más alta de GABA, aunque esta capacidad metabólica es más probable que esté relacionada con la cepa y no con el género (47). La GABA no atraviesa la BHE. La conexión es indirecta a través del SNE (32).

Ácidos grasos de cadena corta (AGCC): Son metabolitos bacterianos neuroactivos provenientes de fibras dietéticas. Contribuyen a mantener la integridad de la BHE (49), regulan los niveles de GABA, glutamato o glutamina. Parecen regular la homeostasis de la microglía en los adultos (51).

Para una vejez sana, se necesita un buen consumo de ácidos grasos de cadena corta y fibras dietéticas. La secreción de ácidos grasos de cadena corta puede activar las células microgliales (52).

Barrera intestinal

La barrera intestinal es una entidad heterogénea compuesta de elementos físicos, bioquímicos e inmunes elaborados por la mucosa intestinal. El componente central es el epitelio intestinal, el cual proporciona separación física entre el lumen y el cuerpo. La secreción de varias moléculas al lumen refuerza la función de la barrera en el lado extraepitelial, mientras que una variedad de células inmunes proporciona protección adicional bajo la capa epitelial (86).

La mucosa intestinal constituye una barrera crítica donde millones de microbios y antígenos ambientales entran en contacto con el SI del huésped (53). El desarrollo y la función de la barrera intestinal y el BHE dependen de la microbiota intestinal. La deficiencia de barrera inducida por la ausencia de microbiota o disbiosis aumenta la susceptibilidad a diversas enfermedades (54). Un mecanismo de protección inmunológica es la producción de la IgA secretora, que favorece tanto el mantenimiento de las bacterias comensales como la neutralización de patógenos invasores a través de múltiples mecanismos (56).

Los AGCC ayudan a que la barrera sea menos permeable a las infecciones y al estrés. Se sabe que algunas enfermedades

o determinados factores, como el tipo de alimentación, pueden debilitar la barrera intestinal y, como consecuencia, se genera inflamación sistémica que se asocia a enfermedades autoinmunes o metabólicas. Estudios con ratas han documentado un aumento de la permeabilidad intestinal después de la exposición al estrés (57). Esta alteración inducida por el estrés en la permeabilidad de la barrera, a su vez, facilita la translocación de bacterias gramnegativas y de los antígenos bacterianos a través de la mucosa intestinal (58-59). Los efectos del envejecimiento en el tracto gastrointestinal incluyen cambios en la permeabilidad, la motilidad, la inflamación y la interrupción de la microbiota intestinal.

Barrera hematoencefálica (BHE)

Permite el paso del agua, algunos gases y de moléculas solubles en lípidos por medio de difusión pasiva, así como el transporte selectivo de moléculas tales como la glucosa y los aminoácidos, que son cruciales para la función neuronal. Las infecciones y el estrés alteran la permeabilidad de la barrera. La mayor permeabilidad de la BHE se mantuvo en ratones libres de gérmenes después del nacimiento y durante la edad adulta (49). La permeabilidad aumenta con el paso de los años y esta alteración puede ser considerada como un factor predisponente o agravante de las patologías que cursan con trastornos de los pequeños vasos en el SNC (50).

Envejecimiento según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

“Actualmente, por primera vez en la historia, la mayor parte de la población tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años. Para 2050, se espera que la población mundial en esa franja de edad llegue a los 2000 millones, un aumento de 900 millones con respecto a 2015” (97).

Hoy en día, hay 125 millones de personas con 80 años o más. Para 2050, habrá un número casi igual de personas en este grupo de edad (120 millones) solamente en China, y 434 millones de personas en todo el mundo. Para 2050, un 80 % de todas las personas mayores vivirá en países de ingresos bajos y medianos.

La depresión puede causar grandes sufrimientos y trastorna la vida cotidiana. La depresión unipolar afecta a un 7 % de la población de ancianos, en general, y representa un 5,7 % de los años vividos con una discapacidad entre las personas de 60 años o más.

Estrés microbiota y vejez

El estrés, a través del factor liberador de corticotropina (CRF) y urocortinas 1, 2 y 3, aumenta la permeabilidad intestinal y modifica la microbiota intestinal (62); el estrés inhibe el VN y estimula el sistema nervioso simpático (63). Los estresores psicosociales pueden alterar la composición de la microbiota entérica de una manera que se correlaciona con

un aumento prolongado de citocinas proinflamatorias después del final de la exposición al estrés (64). La exposición a múltiples estresores repetidos contrarresta la recuperación del tono parasimpático, lo que atenúa la acción reguladora antiinflamatoria del VN.

El adulto mayor está expuesto a múltiples estresores —síndrome del nido vacío, jubilación y magros ingresos, fallecimiento del cónyuge, fallecimiento de pares, pérdida de la autonomía física, enfermedades, institucionalización, ser víctima de robo, asalto o estafa— que, asociados al deterioro de los sistemas fisiológicos (fragilidad), le generan mayor vulnerabilidad. Los cambios inducidos por el estrés en el funcionamiento del sistema gastrointestinal (GI) o en la actividad del sistema inmunológico (SI) pueden alterar la estructura de la comunidad de la microbiota del GI.

En 2004, Sudo y sus colegas descubrieron que los ratones que crecen sin microbioma (en un ambiente libre de gérmenes) tienen una respuesta exagerada del eje hipotálamico-hipofisario al estrés también encontraron que este efecto podría revertirse mediante la colonización con una especie específica de bifidobacterias. La *Bifidobacterium longum* tiene efectos ansiolíticos durante la inflamación intestinal no infecciosa, crónica y de bajo grado inducida por la administración de sulfato de sodio de dextrano. Este efecto requiere integridad vagal.

En las ratas, se ha observado que los factores estresantes de la vida temprana provocan alteraciones en el microbioma entérico que persisten en la edad adulta (67). Se ha observado que *Lactobacillus spp.*, en particular, disminuye constantemente en respuesta al estrés (57). En los modelos de primates, la exposición a factores estresantes tempranos se asocia con una disminución de las bifidobacterias fecales y lactobacilos (65).

El *Lactobacillus rhamnosus* tiene indicaciones terapéuticas potenciales en trastornos relacionados con el estrés que señalan el efecto de la microbiota mediada vagalmente sobre el estado de ánimo (66).

Estudios

La exposición al estrés temprano en la vida o en la adultez puede cambiar la composición de la microbiota del organismo y las poblaciones microbianas pueden moldear la capacidad de este. La separación materna en ratones —un modelo establecido de estrés en la vida temprana— indujo cambios profundos en la microbiota intestinal que resultó en un fenotipo similar a la ansiedad (69). La alteración de la MI inducida por factores estresantes conduce a una mayor susceptibilidad a la infección entérica y a la sobreproducción de mediadores inflamatorios que pueden inducir anomalías de comportamiento, como el comportamiento similar a la ansiedad (66). La exposición a múltiples estresores repetidos contrarresta la recuperación del tono parasimpático, favoreciendo una carga

alostática (30), lo que atenúa la acción reguladora antiinflamatoria del VN.

Reducción de estrés

El estrés crónico se asocia con una acelerada inmunosenescencia; en cambio, los tratamientos de manejo de este pueden revertir algunos de estos cambios (70).

El estrés psicosocial crónico es un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos físicos y mentales acompañados o impulsados por un sistema inmunitario activado. Es probable que la falta de activación del microbioma intestinal tenga un papel causal en el desarrollo de trastornos relacionados con el estrés sistémico inducido por estrés crónico en ratones libres de gérmenes y tratados con antibióticos.

Depresión, microbiota y vejez

La depresión unipolar afecta a un 7 % de la población de ancianos en general y representa un 5,7 % de los años vividos con una discapacidad entre las personas de 60 años y mayores.

La diversidad del microbioma intestinal se ha asociado con comportamientos relacionados con el estado de ánimo. Esta asociación se deriva del sistema de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro mediado por vías neuronales neuroinmunes, neuroendocrinas y sensoriales, alteraciones en las poblaciones de microbiota intestinal y de que los estados depresivos podrían inducir la modificación de especies específicas de microbiota intestinal y eventualmente contribuir a la depresión. La investigación en roedores ha mostrado un inicio del comportamiento depresivo después de los trasplantes fecales de pacientes con TDM. Por otro lado, la inducción mental de estrés y el comportamiento depresivo en roedores resultó en una reducción de la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal (85).

Haiyin Jiang *et al.* (71) hallaron que los pacientes con depresión mayor tenían niveles elevados de *Enterobacteriaceae* y *Alistipes*, pero niveles reducidos de *Faecalibacterium*. También observaron una correlación negativa entre *Faecalibacterium* y la gravedad de los síntomas depresivos. La inducción de depresión crónica altera la actividad motora y el perfil microbiano en el colon, probablemente, a través de la activación del HPA (72).

Valles-Colomer y col. (73) hallaron que los géneros de bacterias *Coprococcus* y *Dialister* estaban reducidos en la MI de las personas deprimidas, los *Flavonifractor* habían aumentado en los pacientes con depresión mayor y los *Butyricoccus* estaba asociado al tratamiento con antidepresivos (74), disfunción de la mucosa intestinal caracterizada por una mayor translocación de bacterias gramnegativas, que desempeñan un papel en la fisiopatología de la MDD.

Microbiota y enfermedad de Alzheimer

Se ha demostrado que las bacterias afectan la neurodegeneración mediante la promoción de la inflamación, la inducción de mecanismos de mimetismo molecular y la acumulación de A β en el cerebro (75). Las bacterias que pueblan la microbiota intestinal pueden segregar grandes cantidades de amiloides y lipopolisacáridos, lo que podría contribuir a la modulación de las vías de señalización y la producción de citoquinas proinflamatorias asociadas con la patogénesis de la AD (71).

Naoki S. *et al.* (86) hallaron que en la composición del microbioma intestinal: el número de bacteroides (enterotipo I) fue menor y el número de otras bacterias (enterotipo III) fue mayor en pacientes con demencia que en pacientes sin demencia. La respuesta inflamatoria derivada del intestino junto con el envejecimiento y la mala alimentación en los ancianos contribuye a la patogénesis de la EA.

Los glucocorticoides también inducen atrofia del hipocampo, que es un sello distintivo visto en varias enfermedades acompañadas de un alto nivel crónico de cortisol, como el síndrome de Cushing, la depresión mayor y el trastorno de estrés postraumático. El estrés crónico podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, especialmente cuando existen antecedentes genéticos y otras influencias ambientales (77), al igual que los estresores que no pueden ser elaborados psíquicamente por déficits en la mentalización asociados a factores: genéticos, de historia personal y ambientales (78).

Microbiota y enfermedad de Parkinson (EP)

La desregulación del eje cerebro-intestino-microbiota en la enfermedad de Parkinson (EP) puede estar asociada con manifestaciones gastrointestinales que, con frecuencia, preceden a los síntomas motores, así como con la patogénesis de la propia EP, lo que respalda la hipótesis de que el proceso patológico se propaga desde el intestino hasta cerebro. La estimulación del sistema inmune innato resultante de la disbiosis intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y el aumento de la permeabilidad intestinal pueden inducir inflamación sistémica mientras que la activación de las neuronas entéricas y las células gliales puede contribuir al erróneo plegamiento de alfa-sinucleína (79).

La MI puede ser un modulador ambiental de la patogénesis de la EP y contribuir a la variabilidad interindividual de las características clínicas. Se necesitan estudios prospectivos en pacientes con EP de novo para dilucidar el efecto neto de la disbiosis sobre la progresión de la enfermedad (80).

Varios estudios mostraron un aumento de *Lactobacilos*, *Bifidobacterium*, *Verruco microbiaceae* y *Akkermansia* en la EP. Una disminución de *Faecalibacterium spp.*, *Coprococcus spp.*, *Blautia spp.*, *Prevotella spp.* y *Prevotellaceae* se observó en la EP (87).

Probiótico

El término *probiótico* se utilizó por primera vez en 1965 por Lilly y Stillwell (88) para describir sustancias secretadas por un organismo que estimulan el crecimiento de otros organismos vivos que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, producen un beneficio para la salud. Son bacterias que son capaces de producir y administrar sustancias neuroactivas como el ácido gamma aminobutírico y la serotonina, que actúan en el eje cerebro-intestino. Los beneficios pueden estar relacionados con las acciones antiinflamatorias de ciertos psicobióticos y la capacidad de reducir la actividad del eje hipotálamo-pituitario, microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, producen un efecto beneficioso en la salud, pueden inhibir competitivamente a otros microbios, actuar en la mucosa y de las dendritas presentadoras de antígenos.

Prebióticos

Se definen, en general, como “ingredientes no digeribles de los alimentos que afectan beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una de las especies de bacterias que están ya establecidas en el colon, o de un número limitado de ellas, y por consiguiente mejoran de hecho la salud del huésped”. La ingesta de prebióticos puede modular significativamente la microbiota colónica, lo que aumenta el número de bacterias específicas y cambia la composición. Estimulan el crecimiento de bifidobacterias endógenas, que, después de un corto período de alimentación, se vuelven predominantes en las heces humanas (89).

Simbióticos y prebióticos sumados a probióticos

Estudios

El objetivo de este estudio fue evaluar los beneficios potenciales del probiótico *Bifidobacterium infantis* en el modelo de separación materna (EM) de la rata. El tratamiento con probióticos resultó en la normalización de la respuesta inmunitaria, la reversión de los déficits de comportamiento y la restauración de las concentraciones basales de NA en el tronco cerebral (90).

La respuesta del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) y la depresión experimentalmente elevadas en ratas GF se pueden revertir administrando una sola bacteria, *Bifidobacterium infantis*, que se encuentra predominantemente en el tracto intestinal neonatal y en los fármacos probióticos. Esta bacteria se define como psicobiótica debido a sus efectos antidepresivos (90).

Los resultados de un estudio doble ciego con voluntarios sanos que tomaron *Lactobacillus (helveticus* R0052) y *Bifidobacterium longum* o placebo por treinta días mostraron que los niveles de estrés psicológico y los niveles de cortisol libre en la orina disminuyeron en los sujetos que tomaron los probióticos regularmente (90).

Dieta

El suplemento de probióticos (por ejemplo, cepas vivas de *Bifidobacterium*) y prebióticos pueden ayudar a mejorar la composición de la MI, regulando así de mejor manera la transmisión de las señales en el eje intestino-cerebro. El diseño de una dieta personalizada como recurso complementario en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas es una idea difícilmente alcanzable al día de hoy, pero una mayor adherencia a una dieta de tipo mediterráneo se asoció con una disminución del deterioro cognitivo (91).

Trasplante de heces

El trasplante de microbiota fecal (TMF) consiste en la obtención de microorganismos intestinales de las heces de un individuo sano (donante) para introducirlos en el tracto gastrointestinal de una persona enferma (receptor). El trasplante de heces saludables podría ser una herramienta útil para prevenir o tratar diferentes resultados adversos del estrés crónico (92).

Fecal Microbiota Transplantation for Parkinson's Disease (Clinical trials.gov)

Es un estudio en curso con el objetivo final de abordar el impacto de la disbiosis intestinal y la restauración de la homeostasis intestinal mediante el trasplante de microbiota fecal (FMT) en el desarrollo y la progresión de la EP 2019.

Oral Fecal Microbiota Transplant Feasibility Study in Alzheimer's Disease (AMBITION) (Clinical trials.gov, 2019)

También es un estudio en curso. Su objetivo principal es evaluar la seguridad y la viabilidad (reclutamiento, elegibilidad, inscripción, finalización y seguimiento) de una intervención oral de FMT en personas con el síndrome clínico de Alzheimer y sin este. El objetivo secundario es demostrar los efectos de la FMT en la composición y función de la microbiota intestinal.

Nuevos descubrimientos ayudarán a comprender mejor el funcionamiento de la microbiota intestinal su influencia en la salud y en la enfermedad durante el proceso del envejecimiento.

Bibliografía

- 2000; 288(5464): 287-93.
- 2. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CH N, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora Science. 2005; 308(5728): 1635-1638.
- 1. Lederberg J. Infectious history. Science.

- 3. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011; 2: 94.
- 4. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl).* 2016; 129(19): 2373-80.
- 5. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp.* 2007; 22 (Supl. 2): 14.
- 6. Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(26): 11971-5.
- 7. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutcheson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018; 562(7728): 583-588.
- 8. Turpin W et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nature Genetics.* 2016; 48(11): 1413-1417.
- 9. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018; 64(6): 513.
- 10. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vázquez-Baeza Y, KJansson JK, Gordon JL, Knight R. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res.* 2013; 23(10): 1704-1714.
- 11. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turrone S, Consolandi C, Quercia S, Scurti M, Monti D, Capri M, Brigidi P, Candela M. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol.* 2016; 26(11): 1480-5.
- 12. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010; 5(5).
- 13. Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases.* 2015; 3(2): 156-162
- 14. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24): 2369-2379.
- 15. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 19.
- 16. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28: 203-9.
- 17. Gómez-Eguilaz M, Ramón-Traperó JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol.* 2019; 68 (3): 111-117.
- 18. Bonaz B. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Neurosci.* 2018; 12: 49.
- 19. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007;117(2): 289-96.
- 20. Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C. A., Tanovic M., Susarla S., et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003; 421: 384-388.
- 21. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817: 115-33.
- 22. Arunraj Navaratnarajah S. Fisiología del envejecimiento. *Jackson Medicine.* 2013; 41.
- 23. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(1): 5-22.
- 24. Punder K, Pruijboom L Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Ront Immunol.* 2015; 6: 223.
- 25. Nater UM, Hoppmann CHA, Scott SB. Diurnal profiles of salivary cortisol and α -amylase change across the adult lifespan: Evidence from repeated daily life assessments. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(12).
- 26. Croiset G, Cobi J, Heijnen H, Veldhuis D, Davidde Wied, Rudy E. Ballieux Modulation of the immune response by emotional stress. *Life Sciences.* 1987; 40(8): 775-782.
- 27. Karlamangla AS, Friedman EM, Seeman TE, Stawski RS, Almeida DM. Daytime trajectories of cortisol: demographic and socioeconomic differences-findings from the National Study of Daily Experiences. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(11): 2585-97.
- 28. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(9): 846-56.
- 29. Sapolsky RM .Why stress is bad for your brain. *Science.* 1996; 273(5276): 749-50.
- 30. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 840: 33-44.
- 31. Fried LP, Varadhan R, Bohr VA. Opinion section on frailty. *Mech Ageing Dev.* 2008; 129(11).
- 32. Dinan TG, Cryan JF Microbes, Immunity and Behavior. *Psychoneuroimmunology Meets de Microbioma Neuropsychopharmacology.* 2017; 42(1): 178-192.
- 33. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut. Eje cerebral y la microbiota. *J Clin Invest.* 2015; 125.
- 34. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016; 352(6285).
- 35. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology* 2008; 23: 64-74.
- 36. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, Witkowski JM, Franceschi C. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol.* 2017; 8: 1960.
- 37. Beutler B. Immunity: an overview. *Mol Immunol.* 2004; 40(12): 845-59.
- 38. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 24. 2006; 124(4), 783-80.
- 39. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5): 565-76.
- 40. Dantzer R, Konsman JP, Bluth RM, Kelley KW. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Autonomic neuroscience: basic & clinical.* 2000; 85: 60-65.
- 41. El Idrissi A, Shen C, L'Amoreaux WJ. Neuroprotective role of taurine during aging. *Amino Acids.* 2013; 45(4): 735-750.
- 42. Sudo N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 504.
- 43. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2007; 132(1): 397-414.
- 44. Shishov VA, Kirovskaya TA, Kudrin VS, Oleskin AV. Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of *Escherichia coli* K-12 Prikl Biokhim Mikrobiol. 2009; 45(5): 550-4.
- 45. Özoğul FKE, Özoğul Y, Özoğul I. The Function of Lactic Acid Bacteria on Biogenic Amines Production by Food-Borne Pathogens in Arginine Decarboxylase Broth. *Food Science and Technology Research.* 2012; 18: 795-8.
- 46. Bäckman L, Nyberg L, Lindenberg U, Li SC, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neurosci Biobehav.* 2006; 30(6): 791-807.
- 47. Li H, Cao Y. Lactic acid bacterial cell factories for gamma-aminobutyric acid. *Amino*

Acids. 2010; 39: 1107-1116.

- 48. Barrett E, et al. gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012; 113: 411-7.
- 49. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocovic N, Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamante B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014; 6(263): 263.
- 50. Farral A, Wardlaw J. Blood Brain Barrier: Aging and microvascular disease. *Systematic Review and Meta-Analysis.* *Neurobiology and Aging* 2009; 30: 337-352.
- 51. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(10): 577-91.
- 52. Erny D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015; 18: 965-77.
- 53. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and Disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11(9): 821-8.
- 54. Geuking MB, Köller Y, Rupp S, McCoy KD. The interplay between the gut microbiota and the immune system *Gut Microbes.* 2014; 5(3): 411-8.
- 55. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT, Troost F, Cani PD, Theodorou V, Dekker J, Méheust A, de Vos WM, Mercenier A, Nauta A, Garcia-Rodenas CL. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312(3): 171-193.
- 56. Phalipon A, Cardona A, Kraehenbuhl JP, Edelman L, Sansonetti PJ, Corthésy B. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. *Immunity* 2002; 17: 107.
- 57. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation *Brain Behav Immun.* 2011; 25(3): 397-407.
- 58. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36(5): 305-12.
- 59. Söderholm JD, Perdue MH. Stress and gastrointestinal tract. II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280(1): 7-13.
- 60. Saunders PR, Hanssen NP, Perdue MH. Cholinergic nerves mediate stress-induced intestinal transport abnormalities in Wistar-Kyoto rats. *Am J Physiol.* 1997; 273(2 Pt 1): 486-90.
- 61. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, Reichemmer G, Bourdet-Sicard R, Walker WA, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48: 126-41.
- 62. Taché Y, Larauche M, Yuan Pu-Qing, Million M. *Current Molecular Pharmacology.* 2018; 11(1): 51-71.
- 63. Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *Journal of Clinical Investigation.* 2007; 117(1): 33-40.
- 64. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2017; 64: 208-219.
- 65. Galley JD, Bailey MT. Impact of stressor exposure on the interplay between commensal microbiota and host inflammation. *Gut Microbes.* 2014; 5(3).
- 66. Bravo AJ- Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnestock M, Moine D, Berger B, Huizinga A, Kunze W, McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Verdu EF. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23(12): 1132-9.
- 67. O'Mahony SM1, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry.* 2009; 65(3): 263.
- 68. Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(38): 16050-5.
- 69. De Palma, G. et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat. Commun.* 2015; 6: 7735. Doi: 10.1038/ncomms8735.
- 70. Bauer ME, Muller GC, Correa BL et al. Psyconeuroendocrine interventions aimed at attenuating immunosenescence. A review. *Biogerontology.* 2013; 14(1): 9-20.
- 71. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z Shi Z, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder *Brain, Behavior, and Immunity.* 2015.
- 72. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P, Collins SM. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25(9): 733-e575.
- 73. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology.* 2019; 375(24): 2369-2379.
- 74. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leakygut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29: 117-24.
- 75. Doulberis A, Papaefthymiou SA, Polyzos M, Boziki G, Deretzi E, Giartzia-Taxidou E, Vardaka N, Grigoriadis T, Katsinelos M, Toulountzi K, Papanikopoulou K, Anastasiadou S, Georgopoulos E, Dardiotis S, Anastasiadis P, Katsinelos J, Kountouras A. Microbes and Alzheimer' disease: lessons from *H. pylori* and GUT microbiota. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(5): 1845-1846.
- 76. Sugimoto Ai Kimura Kenji Toba yTakashi Sakurai Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Scientific Reports.* 2019; 9 (1008).
- 77. Tatomir A, Micu C, Crivii C. The impact of stress and glucocorticoids on memory. *Clujul Med.* 2014; 87(1): 3-6.
- 78. Kabanchik A. Factores psicológicos asociados a la aparición de las demencias degenerativas tardías. Tesis Doctoral. Fac. Medicina UBA. 1996.
- 79. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(37).
- 80. Barichella M, Severgnini M, Cilia R, Casani E, Bolliri C, Caronni S, Ferri V, Canello R, Ceccarani C, Faierman S, Pinelli G, De Bellis G, Zecca L, Cereda E, Consolandi C, Pezzoli G. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism *Mov Disord.* 2019; 34(3): 396-405.
- 81. Liu TR. Stress generation. Future directions and clinical implications. *Clinical Psychology Review.* 2013.
- 82. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008; 8(4): 274-81.
- 83. Soares L. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota *Front Microbiol.* 2018; 9: 2013.
- 84. Stetler C, Miller GE. Depression and hypo-

thalamipituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med. Pariente CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. Trends Neurosci.* 2008; 31(9): 464–8.

• 85. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev Neurosci.* 2018; 29(6): 629-643.

• 86. Naoki Saji, Shumpei Niida, Kenta Murotani, Takayoshi Hisada, Tsuyoshi Tsudukiaki, Sugimoto Ai, Kimura Kenji Toba y Takashi Sakurai. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Scientific Reports.* 2019; 9: 1008.

• 87. Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients.* 2018; 10(6).

• 88. Lilly DM, Stillwell RH. Factores promotores del crecimiento producidos por los probióticos. *Science.* 1956; 147: 747-8.

• 89. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;

125(6): 1401-12.

• 90. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. 2010.

• 91. Chen X, Maguire B, Brodaty H, O'Leary F. Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: A Systematic Review. *Neuroscience.* 2010; 170(4): 1179-88.

• 92. Langgartner D, Vahinger CA, Haffner-Luntzer M, Kunze JF, Weiss AL, Foertsch S, Bergdolt S, Ignatius A, SO Rober. The Role of the Intestinal Microbiome in Chronic Psychosocial Stress-Induced Pathologies in Male Mice *Front. Behav. Neurosci.* 2018.

• 93. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002; 420(6917): 846-52.

• 94. Harmerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med.* 1999; 130(11): 945-50.

• 95. Belkaid Y, Hand TW. Role of microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014; 157(1): 121-41

• 96. De Santis S, Cavalcant E, Mastronardi M, Jirillo E, Chieppa M. Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Frontiers in Immunology.* 2015.

• 97. Organización Mundial de la Salud (OMS). Envejecimiento y ciclo de vida. Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015.

• 98. Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Innate immune recognition of the indigenous microbial flora. *Mucosal Immunol.* 2008; 10-4

• 99. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27: 202-9.

Dra. María Sol Perez VargasMédica de guardia del Hospital de Emergencias Psiquiátricas Torcuato de Alvear.
Magíster en Psiconeurofarmacología.

Fecha de recepción: 12 febrero de 2019

Fecha de aceptación: 24 abril de 2019

Epigenética y esquizofrenia

Resumen

Esta revisión de la epigenética y esquizofrenia establece la definición, sus funciones, es decir la respuesta adaptativa del organismo al ambiente, los cambios moleculares y reversibles de los genes frente al ambiente sin la modificación del ADN, es decir, en la secuencia de nucleótidos. El papel de las histonas en la acetilación y metilación, y los cambios en la estructura dinámica de la cromatina que permite la activación o regulación, como la represión de la expresión genética, además de su acción en la *working memory*. La epigenética demuestra la heredabilidad en la esquizofrenia con la falta de marcadores genéticos. Además la epigenética desempeña un papel fundamental en la regulación de los niveles de NMDA y deja abierta la posibilidad de que este proceso pueda ser desregulado en la Esquizofrenia, como ocurriría en la ventana crítica de tiempo. También los mecanismos epigenéticos tienen efectos significativos en la cognición y sus altos niveles de plasticidad intrínsecos sugieren que podrían formar la base de nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento de trastornos caracterizados por el deterioro cognitivo.

Palabras clave

Epigenética – Esquizofrenia – Heredabilidad – Histonas – Cromatina – Genes – Receptores NMDA.

Perez Vargas María Sol. "Epigenética y esquizofrenia". *Psicofarmacología* 2020;121:21-30.Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

El término *epigenética* deriva del prefijo griego *epi*, que significa *sobre* o *en* y fue introducido en la literatura por el biólogo Conrad Hal Waddington (1905-1975) en 1940. El autor se refiere con este término a las interacciones de los genes con el ambiente que dan lugar al fenotipo. Más adelante, Waddington destaca dos características de los mecanismos epigenéticos: la plasticidad y la posibilidad de que la respuesta adaptativa del organismo al ambiente quede fija sin necesidad de que se produzca una mutación y sin que, por tanto, se modifique la estructura del ADN.

Esto significa que el cambio puede tener un carácter estable y, en consecuencia, heredarse. Por lo tanto, según Waddington, los mecanismos epigenéticos proporcionan al organismo la capacidad de reaccionar a las contingencias ambientales de forma rápida mediante cambios moleculares que alteran la expresión de los genes. Estos cambios tienen lugar en el soporte físico del ADN, que es, precisamente, la cromatina (1).

En el 2001, Michael Swank y David Sweatt publicaron, por primera vez, un trabajo que demostró una conexión entre el aprendizaje y la memoria, la activación de los genes y la modificación epigenética de la cromatina. Desarrollaron un nuevo paradigma de comportamiento para estudiar nuevos aprendizajes y analizaron la acetilación de la histona, así como también la regulación de la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) en la corteza insular de los roedores. Ellos mostraron que la aversión condicionada al sabor de los alimentos sólidos es MAP quinasadependiente.

Además, los autores descubrieron que, usando el inhibidor de la deacetilasa de la histona (HDAC), trichostatin A (TSA), la actividad de la lisina acetiltransferasa y, por lo tanto, la acetilación de la histona son reguladas por la actividad de señales extracelulares (ERK/MAP) del córtex insular. Esto demostró que, en los animales, una única exposición durante diez minutos a un nuevo sabor de comida puede generar

cambios en la acetilación de la lisina y en la actividad de la histona acetiltransferasa en la corteza insular, que persisten durante muchas horas. Esta es la evidencia más importante de que los programas de modificación epigenética a largo plazo subyacen al de la memoria a largo plazo (7).

La epigenética se refiere a los cambios heredables en el ADN y en las histonas que no implican alteraciones en la secuencia de nucleótidos, pero que modifican la estructura y la condensación de la cromatina, por lo que afectan la expresión génica y el fenotipo (2).

Hay distintas formas de regulación epigenética. Una de ellas es la metilación del ADN, la modificación de la asociación de las moléculas de las histonas como la metilación, acetilación,

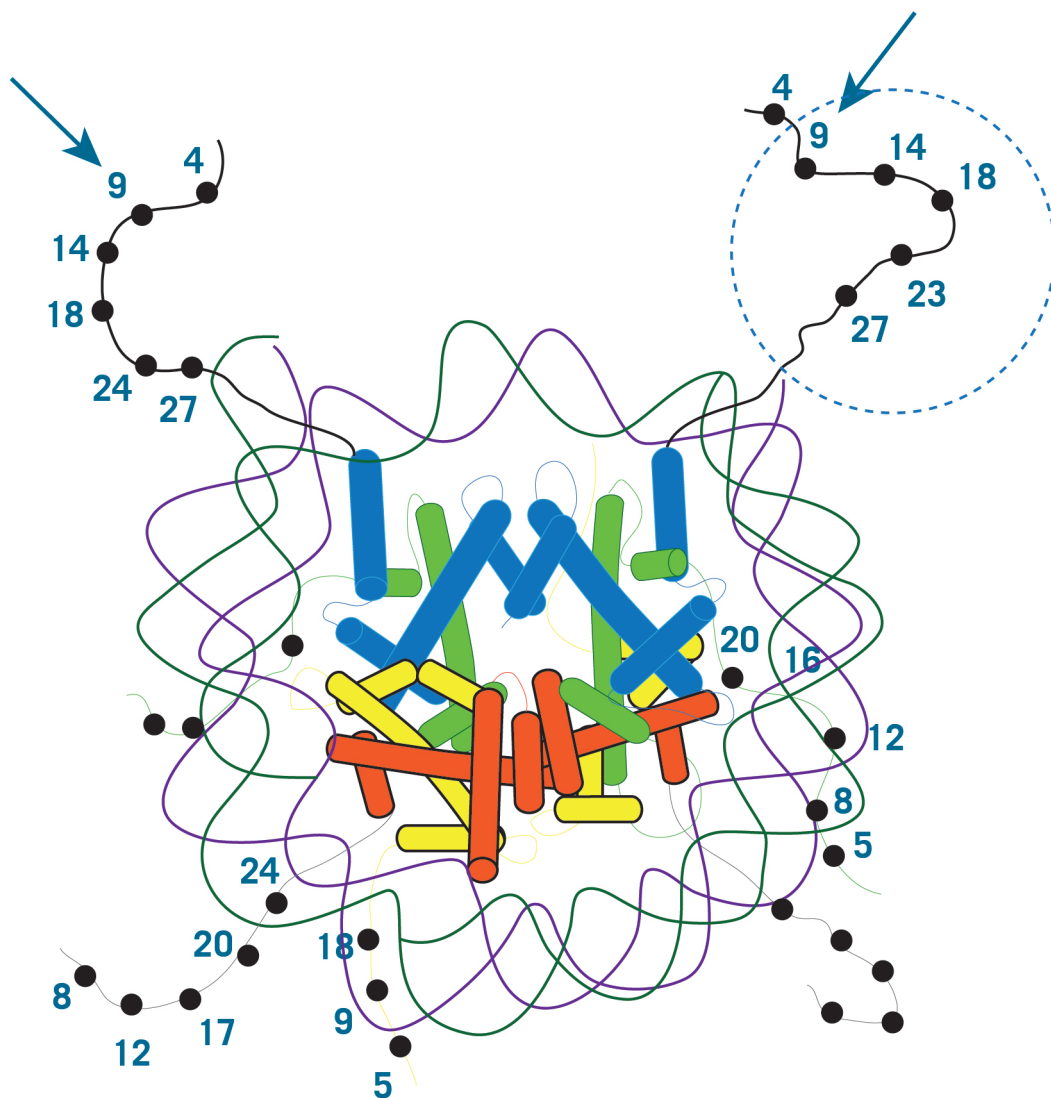
ubiquitinación de moléculas de histonas con algunas isoformas y la remodelación del nucleosoma debido a la regulación al acceso del ADN por manipulación de la cromatina. La estructura de la cromatina es altamente dinámica. Sus cambios permiten la activación, represión y regulación de los genes.

El nucleosoma es la unidad básica de repetición estructural de la cromatina, que contiene 147 pares de bases de ADN envueltos dos veces alrededor de un octámero de 2 copias de cada *core* de la proteína de la histona: H2A, H2B, H3, H4 (5).

La metilación es uno de los mecanismos epigenéticos más relevantes desde el punto de vista de la SZ (esquizofrenia) (4).

No obstante, estos cambios epigenéticos no son permanentes, pero pueden ser llevados de una generación a la próxi-

Figura 1



Estructura básica del nucleosoma, vista desde arriba (es decir, desde el eje de la fibra de cromatina). Las 2 vueltas de ADN, están en violeta y verde oscuro en la periferia. La histona H3 y la H4 están en azul y en verde, respectivamente, en su parte central (cintas), mientras la H2A en amarillo y la H2B en naranja. Los extremos o "colas" de la H3 (en negro, la derecha resaltada con círculo) salen hacia arriba y los números señalan los aminoácidos que frecuentemente son modificados en el "código de histonas".

ma por una forma de memoria molecular que regula los programas de expresión genética. Los mecanismos que pueden alterar el ambiente de la cromatina que rodea a los genes regulados que subyacen a dichos efectos pueden ser la base de estos efectos.

Los factores epigenéticos pueden explicar la discrepancia entre la fuerte heredabilidad de la esquizofrenia y la falta de importantes marcadores genéticos. Los estudios avalan la importancia de la metilación de la citosina en el ADN en la SZ. Por lo tanto, el estudio de la epigenética provee una interfase entre las secuencias de ADN y la exposición ambiental a través del tiempo.

Muchos de los trabajos de epigenética que caracterizan al epigenoma de la SZ han involucrado la medición directa de la metilación del ADN a través de secuencias de disulfido. Otro estudio demostró que algunas regiones del genoma desplegaban diferencialmente el ADN metilado, mientras que un estudio más complejo que utilizó muestras de sangre identificó muchos *loci* diferencialmente metilados.

La expresión genética puede ser influenciada por la metilación del ADN, por ejemplo, previniendo el acceso a los factores de transcripción o reclutando enzimas que modifican la cromatina (5).

La disociación de las interacciones ADN-nucleosoma es uno de los efectos de los llamados factores de remodelación de

la cromatina, que comprenden factores de transcripción (4).

Histonas

Las histonas presentan:

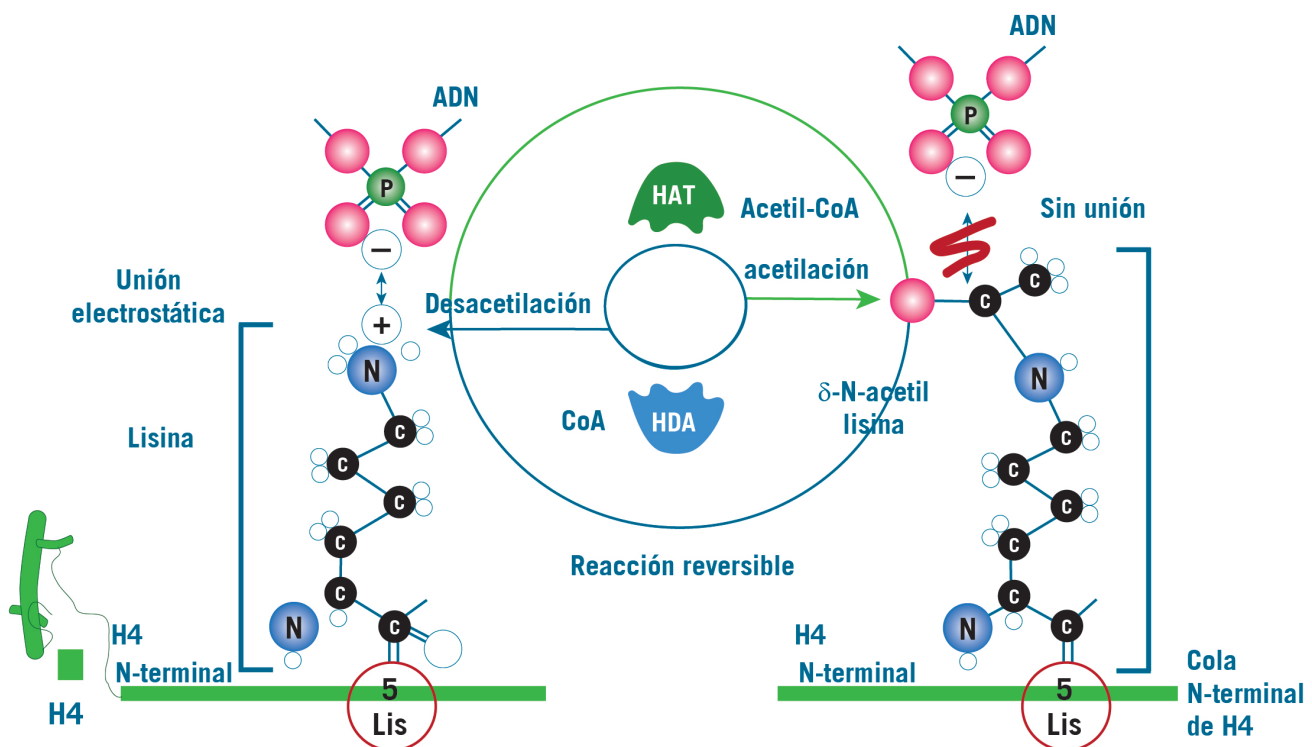
1. La región globular, una región del *core*, cerrada.
2. Una cola flexible de aminoácido terminal con modificaciones dinámicas.

Por este diseño, las modificaciones bioquímicas de estas subunidades pueden provocar que las histonas estén en dos estados posibles: abiertas, en las que las subunidades de las histonas están distanciadas y el ADN envuelto alrededor de ellas está expuesto a ser transcrito, y cerradas, en las que las subunidades de las histonas están compactadas y el ADN no está expuesto y no puede ser transcrito. Es decir que, luego de la transducción, las modificaciones de las proteínas de las histonas tienen un efecto significativo en la epigenética y en la regulación de desórdenes psiquiátricos como la SZ.

La metilación más notable es la de la lisina 9 en la H3 porque está implicada en numerosos casos de silenciamiento génico, pero, además, parece ser un paso imprescindible para la formación de heterocromatina. Así, la metilación en K9 (lisina) de la histona H3 está ampliamente difundida en zonas de heterocromatina, tales como las regiones centroméricas.

La proteína HAT (acetil transferasa), acetila residuos de lisi-

Figura 2



Las enzimas HAT son acetil transeferasas de histonas (acetilan) y activan, en general, la cromatina. Las HDA de histonas efectúan un proceso inverso (desacetilación) (4).

na, que son activantes de la cromatina. En cambio, la desacetilasa de las histonas (HDAC) es inductora de la represión génica. Una activa y la otra produce el silenciamiento génico (4).

La metilación de ciertas histonas está destinada al mantenimiento de un tipo determinado de expresión genética silenciada o activada, o sea, a un cambio epigenético de largo alcance.

Estudios sobre los niveles PTM (metilación postransduccional de la histona) tienen efectos de regulación epigenética significativos en la esquizofrenia. Algunos PTM en aminoácidos específicos están asociados con la represión de la expresión del gen (metilación de la histona 3 en lisina 9 y 27), mientras otros están asociados con la activación (H3 en lisina 9 y 14).

La observación de que distintas combinaciones de histonas PMT fueron encontradas en diferentes transcripciones y contextos genómicos conduce a proponer un código de histonas capaz de interpretar la maquinaria de transcripción que coordina la expresión de los genes asociados. Estos PTM están regulados por una red enzimática que, frecuentemente, aloja complejos proteicos de múltiples subunidades.

Estudios de los niveles de histonas PMT en la SZ encontraron incrementados los niveles de H3K9me2, que fue relacionado con la edad de inicio de la enfermedad, así como con la resistencia al tratamiento cuando esta posición estaba acetilada (5, 8).

Otros investigadores se han enfocado en medir la relativa abundancia de estas enzimas responsables de generar estas marcas en las histonas. En varios estudios, se ha notado una actividad aumentada de la histona (HDAC1) en pacientes con esquizofrenia, incluyendo aquellos en la corteza prefrontal, en el hipocampo y en el lóbulo temporal medio. Asimismo, la sobreexpresión del HDAC1 en roedores está asociada con anomalías en el comportamiento y con déficits en la *working memory* (7, 11).

Cognición

Mientras que la mayoría de los estudios sobre la cognición se concentraron en la clase I de las HDAC, se ha demostrado que la HDAC 4 de la clase II interviene en la plasticidad sináptica y en el aprendizaje contextual del miedo, así como en la formación de la memoria espacial. Se realizó KO de las HDAC4 en ratones y se encontró un deterioro significativo tanto en el aprendizaje contextual del miedo como en el aprendizaje asociativo de la memoria espacial en la prueba del laberinto de agua de Morris en roedores. Al mismo tiempo, se encontró deterioro del LTP y de la plasticidad sináptica en el hipocampo y decrecimiento de la facilitación del prepulso. Se demuestra, entonces, que la HDAC4 regula un programa esencial transcripcional para la plasticidad sináptica y la memoria, que incluye el crítico gen *Cam KII a* (7, 11).

Kurita, en 2012, demostró la importancia de la función de HDAC2 para regular la respuesta neuronal a los antipsicóticos atípicos, antagonizando sus efectos terapéuticos. Demostró que HDAC2 puede regular los efectos de los antipsicóticos atípicos en forma negativa, ya que reprime la actividad del

promotor activador de mGluR2, y sugirió que su bloqueo selectivo podría mejorar la eficacia clínica de estos fármacos (6, 7, 13). Más aún, un mayor entendimiento de la epigenética permitirá desarrollar mejores tratamientos para aquellos pacientes que sufren deterioro cognitivo (7).

Las modificaciones epigenéticas de las histonas y del ADN han sido muy bien estudiadas en relación con varios aspectos de la memoria del miedo, localizada en la amígdala y en el hipocampo.

El estudio de Chwang et al. (2006) demostró que la memoria contextual del miedo requiere una dinámica acetilación y fosforilación de H3 en el área CA1 del hipocampo, y que estos son medianamente regulados por la vía ERK/MAPK.

Varios de estudios demostraron que la aplicación de varios inhibidores de HDAC —como SAHA, TSA, NaBut y el ácido valproico (VPA)— mejoran diferentes aspectos de las fases de la memoria del miedo, incluyendo la adquisición, la consolidación, la extinción y la reconsolidación.

Usando un inhibidor de HDAC, como butirato de sodio (NaBut), se demostró que la memoria a corto plazo en el reconocimiento de objetos cambiaba a una memoria a largo plazo. Esta retención de la memoria de reconocimiento de objetos duró siete días, efecto más largo que la memoria a largo plazo para nuevos objetos.

Además, la HDAC tratada con NaBut produjo una significativa disminución de H3K9 en los niveles de dimetilación en el hipocampo después de la formación del miedo condicionado. Este resultado sugiere una posible interacción entre la acetilación de histonas y la metilación durante la formación de la memoria (7).

Posteriormente, se extendió este hallazgo para demostrar que la inhibición de la PP1 (proteína fosfatasa uno) nuclear en hipocampo y en las estructuras corticales conduce a un mejor reconocimiento de la memoria de objetos (7).

La metilación directa del ADN en mamíferos es mediada por la familia de la ADN metiltransferasa que cataliza la transferencia de grupos metilos a la posición C5, dado que son dinucleótidos CpG (citocina-guanina) (6).

Curiosamente, Miller et al. (2008) también presentaron pruebas de que la metilación del ADN del miedo condicionado está vinculada a la acetilación de histonas en el hipocampo. Esto demuestra que el miedo condicionado lleva a una *up regulation* hipocampal de las DNMT3A 3B, que son responsables de la metilación de novo del ADN.

Miller et al. (2010) obtuvieron una importante evidencia de que la metilación del ADN de *novo* es activa en la corteza y está implicada en el mantenimiento de las memorias remotas. Ellos encontraron que una sola sesión en contexto de miedo condicionado induce hipermetilación del gen de calcineurina (CAN) dentro del primer día, correspondiente al tiempo de memoria y de consolidación del cambio de traza de la memoria del hipocampo a áreas corticales. En conjunto, estos datos sugieren fuertemente que la metilación del ADN cortical puede servir como un mecanismo subyacente de la memoria de largo plazo de almacenamiento y recuperación.

A pesar de las considerables pruebas de que la metilación del ADN *de novo* en el cerebro es importante para el aprendizaje y para la memoria, los mecanismos que regulan estos procesos siguen siendo controvertidos (7).

Micro ARN

Uno de los mecanismos de regulación epigenética descubierto recientemente y que abre una vía de investigación más interesante son los micro ARN (miARN), que pertenecen a la familia de ARN no codificante (ncARN), cuya función es regular la expresión de los genes, ejerciendo así un papel muy importante en el desarrollo del sistema nervioso. Los ncARN se expresan en el cerebro y regulan la génesis de las neuronas y su destino final, las vías de migración, la formación de las dendritas y de sus espinas, la complejidad de los axones, la formación y función de las sinapsis y los procesos de la memoria y la cognición. Son fundamentales para el desarrollo normal de la conducta y, cuando se altera su expresión, dan

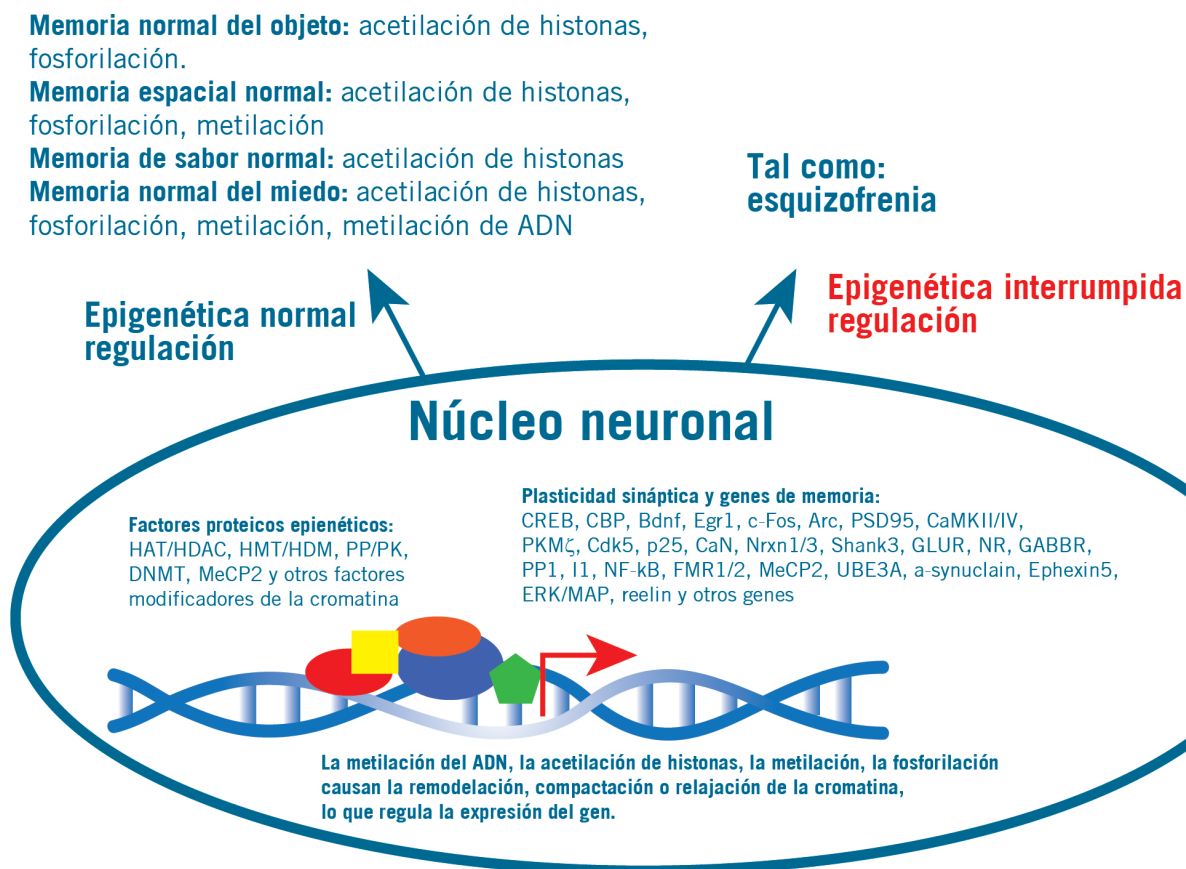
lugar a trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno bipolar o SZ (1).

Promotores genéticos y esquizofrenia

Los promotores de genes de la *reelin* (RELN) y glutamato decarboxilasa (GAD 1), que componen las vías del ácido gama aminobutírico, se encuentran hipermetiladas en la SZ, mientras que el gen promotor de la COMT, componente de la vía dopaminérgica, fue encontrado hipometilado en cerebros de SZ *post mortem*.

Las vías de la serotonina están implicadas con la hipermetilación del promotor del gen receptor de la serotonina (HTR1A). Este gen ha sido reportado en estudios de sangre de pacientes SZ en comparación a los controles. Adicionalmente, el efecto de los antipsicóticos sobre la metilación del ADN ha sido ampliamente reportado (5, 6).

Figura 3



Los mecanismos epigenéticos regulan diferentes tipos de memorias. Las disrupciones del control epigenético pueden conducir a varias enfermedades caracterizadas por el deterioro cognitivo.

Receptor NMDA y epigenética

El desplazamiento de las subunidades de NMDAR son marcas de la transición del procesamiento neural joven al adulto. Este cambio produce que las subunidades NMDAR se vuelvan extremadamente vulnerables a factores genéticos y a factores de riesgo ambiental. Es posible que mecanismos convergentes se dirijan a NMDAR, los que, alternadamente, contribuyen a los síntomas negativos y a la disfunción neurocognitiva directa, así como a los síntomas positivos, vía desregulación de la dopamina en el cerebro en forma indirecta.

Las evidencias sugieren que las subunidades del receptor NMDA, especialmente GRIN2B, son bidireccionalmente reguladas por diferentes marcadores epigenéticos bajo determinadas condiciones, incluyendo la ADN metilación y la metilación y acetilación de las histonas.

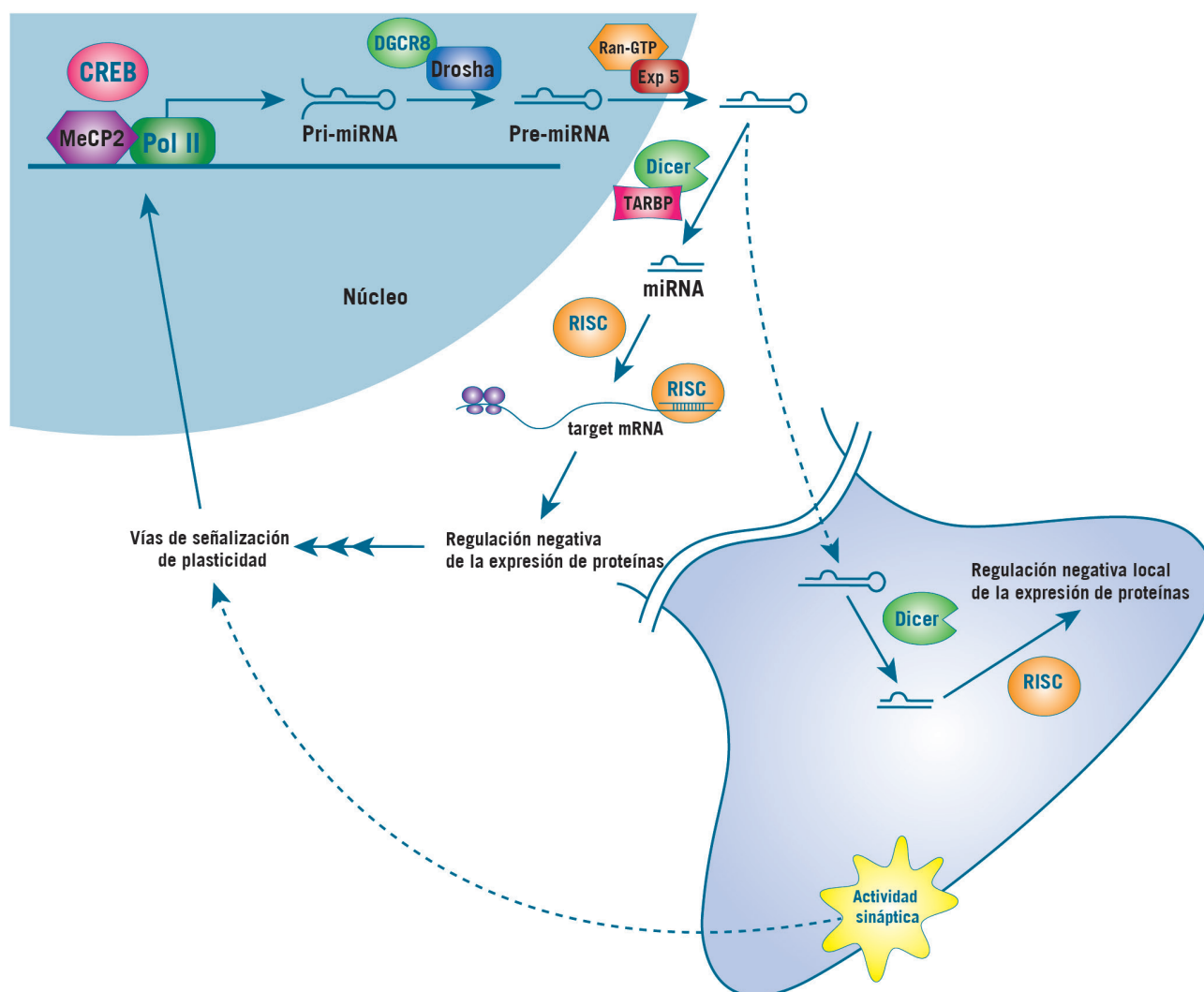
En particular, fue recientemente reportado el alto ordenamiento de la cromatina en el locus del gen GRIN2B. Es

posible que múltiples intrones y secuencias intergenéticas de ADN de hasta 450 kb conducen desde el GRIN2B/grin 2b y, por ejemplo, podrían competir por el acceso al sitio de GRIN2B en el sitio de transcripción (TSS). Estas secuencias están cargadas con múltiples factores de transcripción y se encuentran en proximidad física con el sitio de inicio de la transcripción.

Las secuencias que interactúan con el promotor de GRIN 2 B parecen alojar polimorfismos de nucleótidos simples (SNP), variantes de una única base en la secuencia del ADN, y están implicadas en la *working memory* en la SZ.

No obstante, los marcadores epigenéticos asociados con la metilación del ADN o la modificación de las histonas podrían ser *target* del promotor de GRIN2B y llevar las secuencias de polimorfismos asociadas con la enfermedad. Esto, consecuentemente, puede facilitar o reprimir la expresión de una manera altamente dinámica, que depende de la actividad para

Figura 4



acceder a las secuencias del promotor GRIN2B.

El estudio sobre el ordenamiento de la cromatina del GRIN2B ha provisto un profundo *insight* dentro de la comprensión de la neurobiología y nuevos caminos de tratamientos para las enfermedades psiquiátricas.

Es interesante que la regulación epigenética de NMDAR es un factor importante en el período crítico de desarrollo de cambio de las subunidades NMDAR, alternando a través del factor represor de la transcripción (REST) (8, 9).

Se consideró que el REST participaba en la diferenciación neuronal en la embriogénesis, en el desarrollo cerebral y en las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, es conocido que el REST está involucrado en la plasticidad sináptica y en el envejecimiento normal.

Para regular epigenéticamente muchos genes, incluyendo el GRIN2B, Zukin *et al.* descubrieron un importante rol del REST en las neuronas maduras. Encontraron que el REST es activado en la ventana crítica de tiempo en las neuronas hipocámpales, posiblemente, a través de la acción de una isoforma de una glucoproteína de superficie y esta actúa para reprimir la expresión del GRIN2B a través de una regulación epigenética (15).

El REST une la región promotora de los genes diana y recluta al represor CoREST y al MSIN 3, ambos reclutan múltiples

proteínas y poseen enzimas catalizadoras de las modificaciones de la cola de las histonas, posteriores a la transducción (5, 8). Estas incluyen, pero no se limitan a la acetilación de las histonas y las histonas metiltransferasas y DNMT.

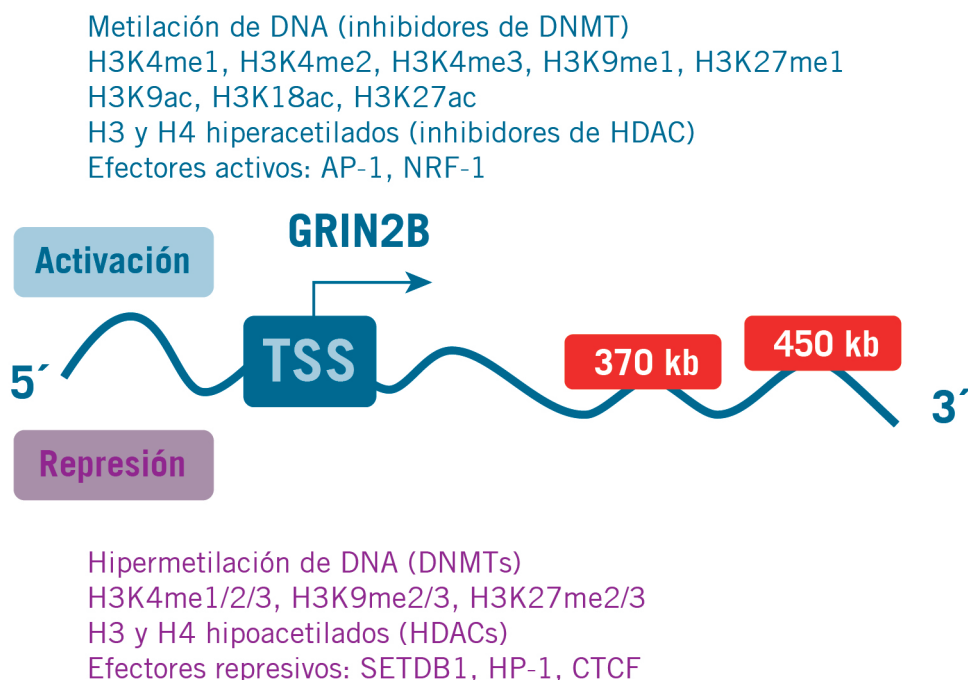
Por lo tanto, bajo condiciones fisiológicas normales, la epigenética juega un rol fundamental en la regulación de los niveles de NMDA y deja abierta la posibilidad de que este proceso pueda ser desregulado en la SZ. Los estudios en modelos de animales con SZ indican que los niveles de las subunidades de NMDA se reducen en la región cerebral y de una manera específica, como ocurriría en la ventana crítica de tiempo (5).

Además, esta pérdida de proteína en el período juvenil fue correlacionada con una aberración de la transcripción epigenética del represor transcripcional REST y de la histona marcadora represiva H3 K27 me3 en el promotor de GRIN2B.

Los animales mamíferos adultos exhiben una dependencia de la CPF en relación con los déficits en el aprendizaje y en la memoria. La hipofunción NMDA y los déficits cognitivos se previnieron por tratamiento con moduladores mGluR2/3, agonista mGluR2/antagonista mGluR3, LY395756 (10) y agonista mGluR2 /3, con LY379268 (16) en juveniles, pero no en roedores adultos (17).

Tanto el LY395756 como el LY379268 previenen la disfunción de NMDA, los déficits de aprendizaje y la flexibilidad

Figura 5



Marcadores epigenéticos y sus funciones en la regulación de los receptores NMDA. Los marcadores epigenéticos que podrían potencialmente regular los genes asociados con las subunidades receptores del locus del gen del NMDA, por ejemplo en FRIN2B.

Múltiples secuencias intrónicas e intergénicas del ADN hasta 450 KB conducen desde el sitio en donde comienza la transcripción del GRIN2B compitiendo para acceder al sitio en donde comienza la transcripción (TTS). Estas secuencias están cargadas con múltiples factores de transcripción y están próximas físicamente al TSS del GRIN2B. Fue sugerido que la regulación transcripcional en el locus del GRIN2B implica una interacción competitiva y dinámica de múltiples efectores, cada uno de los cuales podría interactuar con el promotor del GRIN2B.

cognitiva. También encontramos que los efectos preventivos del LY379268 fueron mediados por la mejora de la función GluN2B NMDAR, mediante la inhibición de GSK3 β (Xing et al., 2018) (10, 13).

Cognición

Estudios recientes sugieren que las modificaciones epigenéticas pueden constituir un nuevo patrón para las intervenciones psiquiátricas.

Particularmente interesantes y potencialmente significativos son los datos que demuestran la regulación epigenética de comportamientos cognitivos. El efecto significativo que los mecanismos epigenéticos tienen sobre la cognición y sus altos niveles de plasticidad intrínsecos sugieren que podrían formar la base de nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento de trastornos caracterizados por el deterioro cognitivo (6, 7).

Varios estudios demostraron que la regulación epigenética del NMDAR contribuye a un proceso normal de plasticidad en el desarrollo del cerebro. Específicamente, las metilaciones de las histonas en los promotores de los genes están asociadas con la regulación del desarrollo y la expresión de las regiones específicas de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos del cerebro (8, 9).

Epigenética y ambiente

En suma, la SZ es un desorden del neurodesarrollo común de inicio durante la adolescencia tardía y la adultez temprana. Por lo tanto, es necesario identificar y tratar la fase prodrómica de la enfermedad, lo que ocurre en el período puberal. El resultado muestra que la administración de Ly39 durante el período de la adolescencia revierte eficazmente los déficits de aprendizaje en la adultez y provee un *insight* con respecto a la intervención temprana como una medida eficaz para el tratamiento del deterioro cognitivo en la SZ. Sin embargo, un tema importante para considerar es si el LY 39 es también efectivo en la disfunción cognitiva cuando el tratamiento es realizado en animales adultos.

Se necesitan más estudios para determinar los perfiles de prevención y tratamiento con LY 39, así como el período de tratamiento más eficaz en mGluR2/3 o de los agonistas del mGluR2 durante distintos períodos de desarrollo (10).

La interacción madre-hijo y los buenos cuidados ocupan un lugar central, lo que modula las respuestas del niño y marca un estilo de conducta que se prolongará a lo largo del tiempo. La ausencia de la madre y el maltrato son dos de las circunstancias con mayor poder lesivo.

En la actualidad, se sabe que los factores ambientales son los que más contribuyen con los cambios epigenéticos. El

Figura 6



Una representación esquemática de los cambios epigenéticos del NMDAs en neuronas piramidales en la SZ.

Bajo condiciones normales NMDARs están sujetos a los marcadores epigenéticos represivos (óvalos rojos) y activadores (hexágonos verdes). Este balance permite la expresión apropiada del NMDARs. Sin embargo, los daños prenatales, estrés en edades tempranas o marcadores epigenéticos heredados cambian el balance y crean una sobreabundancia de marcadores epigenéticos represores. Estas modificaciones conducen a una represión en la transcripción del NMDAR y a la hipofunción del NMDAR encontrado en la SZ.

La pérdida de NMDAR en la mCPF de las ratas MAM jóvenes es debido a las modificaciones epigenéticas dentro del promotor GRIN2B, REST y H3K27me3.

En los niveles de enriquecimiento del GRIN2B, REST y H3K27me, el suero de la MCPF es más alto en el sitio del elemento de respuesta del GRIN2B (RE1). Se demuestra una regulación selectiva del REST en el GRIN2B, es un mecanismo represor endógeno en la mCPF de MAM.

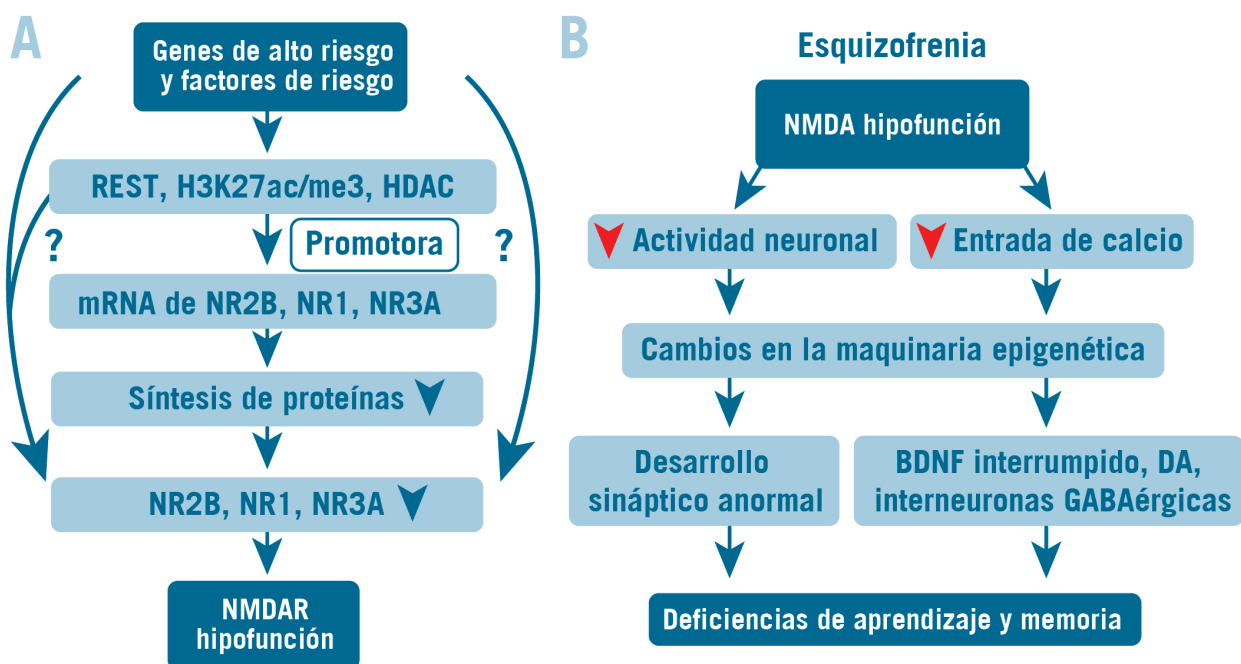
comportamiento maternal está asociado con la alteración de la acetilación de la histona, además de al incremento de la metilación del ADN. Ratones expuestos a aislamiento incrementan los niveles elevados de marcadores represivos de las histonas como la metilación de la H3 en lisina 9 y 27. Estos efectos son reversibles con la administración de imipramina, mientras que la deacetilación de las histonas en el hipocampo usando una sobreexpresión del HDAC5 bloquea este efecto (6). En realidad, los inhibidores de la desacetilación de las histonas muestran efectos antidepresivos en modelos de depresión de animales.

Finalmente, en el caso de la esquizofrenia, estas alteraciones pueden tener un carácter causal. Por tanto, fenómenos que tienen lugar durante las primeras etapas del desarrollo, en el embarazo y en los primeros años de vida tienen consecuencias duraderas en los procesos cognitivos y en el comportamiento del adulto. Es muy probable que el estudio de los miARN contribuya a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a los trastornos psiquiátricos y al diseño de nuevos medicamentos (1, 5, 11).

Conclusiones

Considerando la etapa de vulnerabilidad biológica en la adolescencia y la de exacerbación de la epigenética —lo que ocasiona un desequilibrio entre ambos en la etapa del *pruning*—, podríamos pensar que, al no estar totalmente desarrollada la CPF y con las consecuencias que esto trae a no poder manejar los impulsos por falta de inhibición o por la falta de planificación con un objetivo, es precisamente en esta etapa de vulnerabilidad biológica en donde el adolescente está más expuesto al medio y a su presión, elementos que determinan conductas disruptivas, como el consumo de sustancias, entre otras. Influye, de esta manera, más el ambiente en el *pruning* al determinar que las neuronas mejor conformadas no persistan, sino las más aberrantes. Esto coincide neurobiológicamente con el *pruning* de un individuo con esquizofrenia, por lo que ya no se trata de “*natura versus nurtura*”, sino de genes y ambiente interactuando entre sí, genes y educación influyéndose y modificándose. De esta manera, este se considera un período dinámico en un contexto complejo de vulnerabilidad que determinaría la aparición de la enfermedad.

Figura 7



Mecanismos de la hipofunción del NMDAR y sus consecuencias

A. Mecanismo de hipofunción de neuronas piramidales excitatorias. Factores genéticos y otros factores de riesgo provocan alteraciones epigenéticas con las regiones promotoras del NMDAR. Esto, de manera alternada, conduce al mRNA reducido y a la expresión proteica con las neuronas piramidales, culminando en la hipofunción.

B. NMDAR hipofunción dentro de las neuronas piramidales excitatorias, inducen un efecto en cascada que altera el desarrollo sináptico y la disfunción gabaérgica y dopaminérgica subsecuente.

Juntos estos cambios en la formación y función de las vías neuronales inducen al déficit en el aprendizaje, la cognición y habilidades sociales que se han encontrado en la SZ.

Bibliografía

- 1. Mardomingo Sanz M J. Epigenética y trastornos psiquiátricos. *Pediatría integral*. 2015; XIX(8): 524-531. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-10/20-anos-de-pediatria-integr-le-pigenetica-y-trastornos-psiquiatricos/>.
- 2. García Robles R, Ayala Ramírez P A, Perdomo Velásquez S P. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de la Salud*. 2012; 10(1). Disponible en <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2020>.
- 3. Scolari M J. Hipótesis epigenética de la esquizofrenia: bases moleculares y modelos experimentales. *Psicofarmacología*. 2009, 9(55): 29-32.
- 4. Solari A J. Genética humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina. 4ª ed. Buenos Aires: editorial Panamericana; 2013.
- 5. Föcking M, Doyle B, Munawar N, Dillon E, Cotter D, Cagney. Epigenetic Factors in Schizophrenia. *Mechanisms and Experimental Approaches*. *MOL Neuropsychiatry*. 2019; 5: 6-12. Disponible en: DOI: 10.1159/000495063.
- 6. Darby M M, Sabuncian S. Repetitive Elements and Epigenetic Marks in Behavior and Psychiatric Disease. *Advances in Genetic*. 2014; 86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800222-3.00009-7>.
- 7. Rudenko A, Tsai L-H. Epigenetic regulation in memory and cognitive disorders. *Neuroscience*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.034>.
- 8. Morishita H, Kundakovic M, Bicks L, Mitchell, A, Akbarian S. Interneuronepigenomes during the critical period of cortical plasticity: implications for schizophrenia. *Neurobiol. Learn. Memory*. 2015; 124: 104-110.
- 9. Snyder M A, Wen-Jun Gao W J. NMDA receptor hypofunction for schizophrenia revisited: Perspectives from epigenetic mechanisms. 2019; 204. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/journal/09209964>.
- 10. Li M L, Gulchina Y, Monaco S A, Xing B, Ferguson B R, Li Y C, Li F, Hu X Q, Gao W J. Juvenile treatment with a novel mGluR2 agonist/mGluR3 antagonist compound, LY395756, reverses learning deficits and cognitive flexibility impairments in adults in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2017; 140: 52-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.02.004>.
- 11. Kurita M, Holloway T, Gonzalez-Maeso J. HDAC2 as a new target to improve schizophrenia treatment. *Expert. Rev. Neurother*. 2013a. 13(1): 1-3.
- 12. Kurita M., Moreno J L, Holloway T, Kozlenkov A, Mocci G, Garcia-Bea, A, Hanks, J B, Neve R, Nestler, E J, Russo, S J, Gonzalez-Maeso, J, 2013b. Repressive epigenetic changes at the mGlu2 promoter in frontal cortex of 5-HT2A knockout mice. *Mol. Pharmacol*. 2018; 83 (6): 1166-1175.
- 13. Kurita M, Holloway T, Garcia-Bea A, Kozlenkov A, Friedman, A K, Moreno, J L, Heshmati M, Golden, S A, Kennedy, P J, Takahashi N, Dietz, D M, Mocci G.
- 14. Gabilondo, A M, Hanks, J, Umali A, Callado L F, Gallitano A L, Neve, R L, Shen, L, Buxbaum J D, Han M H, Nestler E J, Meana J J, Russo S J, Gonzalez-Maeso, J. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. *Nat. Neurosci*. 2012; 15(9): 1245-1254.
- 15. Alma Rodenas-Ruano, Andrés E Chávez, María J Cossio, Pablo E Castillo & R Suzanne Zukin. REST-dependent epigenetic remodeling promotes the developmental switch in synaptic NMDA receptors.
- 16. Xing B, Li YC, Gao WJ (2016) GSK3beta hyperactivity during an early critical period impairs prefrontal synaptic plasticity and induces lasting deficits in spine morphology and working memory. *Neuropsychopharmacology* 41:3003-3015.
- 17. Li M-L, Gulchina Y, Monaco SA, Xing B, Ferguson BR, Li Y-C, Li F, Hu XQ, Gao WJ. Juvenile Treatment with a Novel mGluR2 Agonist/mGluR3 Antagonist Compound, LY395756, Reverses Learning Deficits and Cognitive Flexibility Impairments in Adults in A Neurodevelopmental Model of Schizophrenia, *Neurobiology of Learning and Memory* (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2017.02.004>.