

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 18 - N°109 - JUNIO 2018



psicofarmacología 109

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia
Cuatro números en el año.
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 | Revisión sistemática de la asociación entre enfermedad mental, sobrepeso, obesidad y su tratamiento

Dr. Daniel Serrani

23 | Neuroesteroides y blancos farmacológicos. Parte II

Dra. Estela Carranza Vélez

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada 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).

Es ese el sustrato 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

Dr. Alvano, Sebastián Alejandro - Argentina

Dr. Allegro, Fabián - Argentina

Dra. Antúnez, Paula - Argentina

Dra. Bondolfi, Edith - Argentina

Dra. Brió, María Cristina - Argentina

Dr. Campos Cervera, Harry - Argentina

Dr. Cohen, Diego - Argentina

Dra. D'Alessio, Luciana - Argentina

Dra. Derito, María Norma Claudia - Argentina

Dr. Fadel, Daniel - Argentina

Dra. Fernández Pinto, Victoria - Argentina

Dr. Finvarb, Gustavo - Argentina

Dra. Genaro, Ana María - Argentina

Dr. Martín Gómez, Fernando - Argentina

Dr. Groisman, Rafael - Argentina

Dra. Hansen, Federica - Argentina

Dr. Heinze M, Gerhard - México

Dra. Jufe, Gabriela - Argentina

Dra. Kabanchik, Alicia - Argentina

Dr. López-Costa, Juan José - Argentina

Dr. Marchand, Néstor - Argentina

Prof. Dr. Medina, Jorge - Argentina

Dra. Moncaut, Mariana - Argentina

Prof. Dr. Monchablon Espinoza, Alberto - Argentina

Dra. Sánchez Toranzo, Adriana - Argentina

Dr. Sarasola, Diego - Argentina

Dr. Sayús, Alejandro - Argentina

Dra. Serfaty, Edith - Argentina

Dr. Serra, Héctor Alejandro - Argentina

DR. Serrani, Daniel - Argentina

Dr. Tamosiunas, Gustavo - Uruguay

Dr. Tenconi, Juan Cristóbal - Argentina

Dr. Zelaschi, Norberto - Argentina

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / 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.

Corrección de estilo y gramatical Romina Olmos, Diseño DCV Leandro Otero, Artes Gráficas Buschi S.A., Ferré 2250/52 (C1437FUR) - CABA - Argentina.



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. Ha sido fuertemente conformada por las diversas corrientes filosóficas. Con la intención de poder tener una visión abarcativa de esta cuestión, podríamos considerar tres grandes épocas.

Primer momento o período: la ética basada en la creencia Abarca la Edad Antigua y toda la Edad Media

El pensamiento principal en el que se basaba la ética es la creencia, especialmente en el "más allá". "La vida terrenal constituye 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 del trascender y de la **trascendencia** de este mundo terrenal y finito para después ser compensado en el otro, celestial y eterno. La idea de "pecado" era sumamente importante: podía ser "mental", "verbal" y/o "corporal". Podía ser 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 la que se destacaban el desarrollo de pensamientos de la filosofía griega y romana y, muy especialmente, de la judeocristiana.

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

La Modernidad surge en el siglo XV después de que ocurriesen cambios emblemáticos en el mundo, como el descubrimiento de América, el desarrollo de la imprenta, las reformas protestantes y el Renacimiento. El viaje de Magallanes comprueba que la tierra en lugar de ser plana –como se había creído siempre– era redonda. Por lo tanto, aparece la duda frente a la creencia. En la historia del pensamiento científico surge una necesidad muy importante: probar o testear los conocimientos. Aparecen dos personajes que marcan el inicio de una época muy importante: Galileo y Descartes. Ambos fueron casi contemporáneos, Galileo precedió ligeramente a Descartes.

René Descartes (nació en La Haye, Turena francesa el 31 de marzo de 1596 y murió en Estocolmo, Suecia, el 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 fuertemente involucrado pensando en esta búsqueda, de pronto se dio cuenta –tomó conciencia– de que "él estaba pensando en su propia duda". Esto lo iluminó –en términos psicoanalíticos, logró *insight*, es decir, "una visión interior"– y comprendió que "si estaba pensando es porque estaba existiendo". De aquí, surgió el célebre principio "pienso, luego existo" (*cogito ergo sum*), que viene a constituir un elemento fundamental de una nueva filosofía.

Embarcado en estas investigaciones, agregó 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 estudiando; 2) cada segmentación debe ser estudiada a fondo, y 3) reunir los datos obtenidos de cada una de las investigaciones en una síntesis. Como se ve el método estipula análisis y síntesis.

Galileo Galilei (nació en Pisa, el 15 de febrero de 1564 y murió en Arcetri el 8 de enero de 1642) fue astrónomo, filósofo, matemático y físico, muy vinculado con la revolución científica. Se interesó en las ciencias y las artes. Entre sus contribuciones están el desarrollo del telescopio, 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. Uno de sus aportes más importantes 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 moderno método científico y su carrera científica es complementaria a la de J. Kepler.

Las consecuencias que se fueron dando con estos descubrimientos dieron lugar al desarrollo de las que hoy conocemos como ciencias duras (la física, la química, entre otras) 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 lo hacen comenzar en torno al tiempo de la Primera Guerra Mundial, porque significó para Europa "el derrumbamiento del milenario imperio alemán y del sadiismo", la caída "de los 400 años de estatismo eclesiástico protestante, junto con la moderna teología liberal". Otros, lo establecen en la gran importancia a la llegada del hombre a la luna. Pero lo que no se puede dejar de lado en esta consideración es la Segunda Guerra Mundial, el estallido de las bombas atómicas, muy especialmente los campos de concentración y el Holocausto. Parece que estos acontecimientos son fundamentales y fundantes para tomarlos como contexto de justificación de un cambio de era, caracterizado por el desconcierto y la incertidumbre. J. P. Sartre escribe sobre la náusea. I. Prigogine escribe "El fin de las certidumbres".

Parece que una de las bases de la ética posmoderna es la crisis del concepto de **autoridad**. Esto significa que las relaciones han pasado de una verticalidad a una horizontalidad. Esto se lo ve permanentemente en todas partes, por ejemplo, en el tuteo. En el diálogo entre personas de generaciones diferentes, 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 le permiten compensaciones en corto tiempo, a cambio de carreras de larga formación. Las identidades definidas más 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 y médico geriatra. Docente investigador UNR y U. Maimónides, Dr. en Psicología, Coordinador del Servicio de Salud Mental del Hospital Larcade de San Miguel, Presidente del capítulo de investigación en psiquiatría de APSA, Guest researcher Waterloo University (CA), vicepresidente de la Sociedad de Geriátrica y Gerontología de Rosario.

Dirección de contacto: Ambrosetti 277 9° D (CABA), email: daniel.serrani@unr.edu.ar.

Fecha de recepción: 23 de marzo de 2018

Fecha de aceptación: 10 de mayo de 2018

Revisión sistemática de la asociación entre enfermedad mental, sobrepeso, obesidad y su tratamiento

Resumen

Introducción: la obesidad, además de ser un problema de salud pública de gran importancia, es una enfermedad con alta comorbilidad y se asocia con otros problemas de salud como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y una menor expectativa de vida. También tiene una gran influencia negativa sobre la economía. Exhibe una gran asociación con problemas psiquiátricos, no solo como comorbilidad sino como efecto adverso de numerosos tratamientos, por lo cual, representa un tema crucial en la rutina diaria del psiquiatra.

Objetivo: describir generalidades relacionadas con la obesidad y el sobrepeso y revisar la asociación que puede darse entre estas circunstancias y los trastornos psiquiátricos, además de la influencia de los psicofármacos en el peso corporal de estos pacientes. Se revisaron las posibles bases genéticas, individuales y sociales de la obesidad, teniendo en cuenta las asociaciones con los trastornos mentales.

Material y métodos: se efectuó una búsqueda computarizada utilizando las bases de datos electrónicas PubMed, Ebsco, Host y OvidSP, utilizando como palabras clave los términos sobrepeso, obesidad, enfermedad mental, adultos, pacientes, comorbilidad, trastorno psiquiátrico, tratamiento.

Resultado: la incidencia del sobrepeso y la obesidad es mayor en personas con enfermedad mental en comparación con la población general. Se señalan factores de riesgo, comorbilidades y consumo de psicofármacos. Se analizan las principales opciones terapéuticas, incluyendo el papel de los fármacos, así como las limitaciones en su uso agudo y crónico.

Palabras clave

Obesidad – Farmacoterapia – Mecanismos de acción.

Serrani Daniel. "Revisión sistemática de la asociación entre enfermedad mental, sobrepeso, obesidad y su tratamiento". *Psicofarmacología* 2018;109:5-22.

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

Introducción

La obesidad se ha convertido en un reto significativo para la salud pública en la mayoría de los países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud ha definido la obesidad y el sobrepeso como el exceso de grasa corporal por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético suficiente para afectar negativamente la salud, con un índice de masa corporal (IMC) de 25.0 a 29.9 kg/m² para el sobrepeso y de 30.0 kg/m² para la obesidad. Un 30% de americanos y

10%–20% de europeos se clasifican como obesos, con un riesgo asociado de diabetes 2, hipertensión arterial, y enfermedad cardiovascular (1-6, 8, 9). La Asociación Psiquiátrica de Estados Unidos señala que la obesidad puede afectar al aparato psíquico (7) (10). Desde el punto de vista social la obesidad se asocia con discapacidad, mortalidad y aumento en los costos de salud, mientras que individualmente la obesidad se asocia con numerosos problemas clínicos (síndrome metabólico, diabetes, hipertensión, artrosis y artritis,

cáncer, apnea del sueño) y psiquiátricos (depresión, estigma social) que pueden afectar la calidad de vida así como los logros educativos y laborales (11). El riesgo de que los pacientes psiquiátricos desarrollen obesidad guarda relación con el sedentarismo, el uso de psicofármacos y la susceptibilidad genética de la que muchos de ellos son portadores (12-17).

Epidemiología y obesidad

Un estudio en 53 países de Europa (18) encontró que la prevalencia de sobrepeso era mayor para hombres casados con menor nivel socioeconómico, pero la obesidad era más frecuente en mujeres (24) (25) (19-23) (26). En Latinoamérica la prevalencia de obesidad ha aumentado como resultado de la rápida urbanización y mejora en condiciones socioeconómicas (27). Las mayores y menores tasas de obesidad en niños se encuentran en Chile (23 % niños < 6 años) y Perú (1.8 % en < 5 años) respectivamente. México y Chile presentan iguales tasas de obesidad para adultos (35 %), y en Brasil y Colombia son del 20 % y 16.5 %, respectivamente. La mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso ocurre en mujeres de menores ingresos y hombres, respectivamente. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) implementada en México en 2006 documentó que el 42,5% de hombres y el 37,4% de mujeres presentaban sobrepeso mientras que para la obesidad las cifras fueron de 24,2% y 34,5%, respectivamente. La mayor prevalencia se observa entre los 40 y 59 años de edad, mientras que el riesgo de diabetes e hipertensión aumenta a partir de IMC de 22-24 kg/m² y circunferencia abdominal de 75-80 centímetros para varones y 70-80 para mujeres (29). Estas cifras se repiten en latinos e hispanos inmigrantes en Estados Unidos y es interesante que la duración de la residencia en EE. UU. y no la aculturación predice mejor la obesidad (30). En el cono sur, las cifras son igualmente preocupantes alcanzando al 35.7% y 52.9% de personas con obesidad y obesidad central, respectivamente, en tanto que el 85.5% come menos de 5 porciones de frutas o vegetales por día, el 35.2% hace poco ejercicio físico y 29.7% fuma (32,33). La prevalencia de obesidad es mayor para varones (34) y aumenta con la edad, estar casados, tener hijos y menor nivel educativo, en tanto que disminuye con la actividad física (35).

Hormonas y obesidad

La regulación del balance energético requiere de sensores y señales hormonales de energía ingerida y acumulada que controlan centros neurales del apetito y saciedad en el hipotálamo y el tallo cerebral, y de hormonas gastrointestinales y componentes termogénicos del sistema nervioso simpático.

Insulina

Su nivel es proporcional al del tejido adiposo y aumenta la secreción de leptina desde los adipocitos, además de reducir la ingesta alimentaria a nivel central por medio de la CCK y NPY. No obstante, la principal acción de la insulina es

reducir la glicemia y con ello aumentar la ingesta de alimento. Inhibe la tasa de lipólisis basal y la estimulada por catecolaminas a través de la fosforilación, por intermedio de Ser/Thr, de la proteinquinasa B (PKB) y la fosfodiesterasa tipo 3B (PDE-3B). Además, regula la lipogénesis y formación de ácidos grasos no esterificados, junto con el ingreso de glucosa a los tejidos, y aumenta la translocación de la proteína transportadora de ácidos grasos al tejido adiposo, mejorando su ingreso a los adipocitos. La insulina secretada por las células β del páncreas, actúa sobre su receptor de transmembrana, una glicoproteína formada por 2 subunidades beta, ancladas en la membrana celular, y 2 subunidades alfa unidas entre sí por un puente disulfuro, formando un complejo hetero-tetramérico. Las unidades beta poseen actividad de kinasa. Al ligarse la insulina al receptor, este fosforila a Ser/Thr (serine-threonine), formando el sustrato de receptor a la insulina (IRS1-4). Este se acopla a varias protein-quinasas iniciando una cascada de señalizaciones intracelulares, incluyendo PI3K, que convierte el fosfatidil-inositol 3,4 bifosfonato (PIP2 o PI(3,4)P2) a fosfatidil-inositol 3,4,5 trifosfato (PIP3 o PI(3,4,5)P3). El PIP3 activado fosforila a Akt (protein-kinasa B) MAPK, protein-kinasa C. Estos actúan con anclajes ligando protein-quinasas a la membrana celular, responsables de los efectos metabólicos de la insulina. La llave central de este circuito es la activación de PKB/akt; además se requiere la activación de IRS-2/PI3K/Akt y la protein-kinasa zeta (PKCZ) para la translocación del GLUT4 transportador de glucosa de las áreas de almacenamiento hasta la membrana celular.

El efecto antilipolítico y la reesterificación de los ácidos grasos no esterificados por la insulina es menor en tejido omental comparado con el tejido subcutáneo. La activación del receptor de insulina fosforila a Ser/Thr y activa a IRS 1-4, lo que da inicio a varias cascadas diferentes de señalización:

- 1) Fosforilación de PI3K y formación de PI(3,4,5)P3, activación de inositol hexa-kisfosfato (IP6) kinasa (IP6K1). A su vez, este último produce 5-difosfo-inositol-penta-kisfosfato (5-PP-IP5 o IP7). El IP7 se liga a akt, inactivándolo y evitando que actúe como sustrato de mTORC2 y fosforilación de PDK1;
- 2) fosforilación de protein-kinasa B/Akt,
- 3) fosforilación de MAPK (Mitogen-activated protein kinase).

A su vez, ambas cascadas activan a la protein-kinasa C gamma y a C zeta. La primera vía (PI3K es la principal y convierte a fosfatidil-inositol 3,4 bifosfonato (PIP2) o [PI (3,4) P2] en fosfatidil-inositol 3,4,5 trifosfato PIP3 o (PI 3,4,5)P3. La protein-kinasa B (Akt) es el elemento central en la regulación de la cascada inducida por insulina junto con PDK-1 (fosfoinositósido-dependiente protein-kinasa) y mTOR (*mammalian target of rapamycin*) complejo 2 (mTORC2) están controlados, a su vez, por dos enzimas adicionales, ligadas estrechamente al metabolismo, SHIP 2 (polifosfato de inositol 5-fosfatasa) y PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina). Ambas proteínas inactivan a PI(3,4,5)P3 convirtiéndolo nue-

vamente en PIP2 difosfato. SHIP2 remueve el fosfato 5' y PTEN el fosfato 3'. Así regulan negativamente los niveles intracelulares de PI(3,4,5)P3 e inhiben la vía señalizada por Akt/PKB. A su vez, SHIP2 está regulada por una tirosina-kinasa y PTEN por el estado redox celular. Como corolario la insulina produce sustancias que señalizan positiva y negativamente akt. La señal "prendido" es la secuencia PIP2-PIP3. La señal "apagado" es la secuencia IP6-IP7. El balance entre ambos domina el metabolismo regulado por insulina y participan, de esta manera, en la fisiopatología de algunos tipos de obesidad, especialmente la asociada con resistencia a la insulina. Finalmente, mTOR/mTORC2 es una proteinkinasa serina/treonina intranuclear esencial en la regulación del metabolismo y el balance energético, del proceso de envejecimiento y el desarrollo de algunos tipos de tumores. El punto central es que tanto PKB como akt están estrechamente regulados contribuyendo al equilibrio y estabilidad del medio interno (36) (Figura 1).

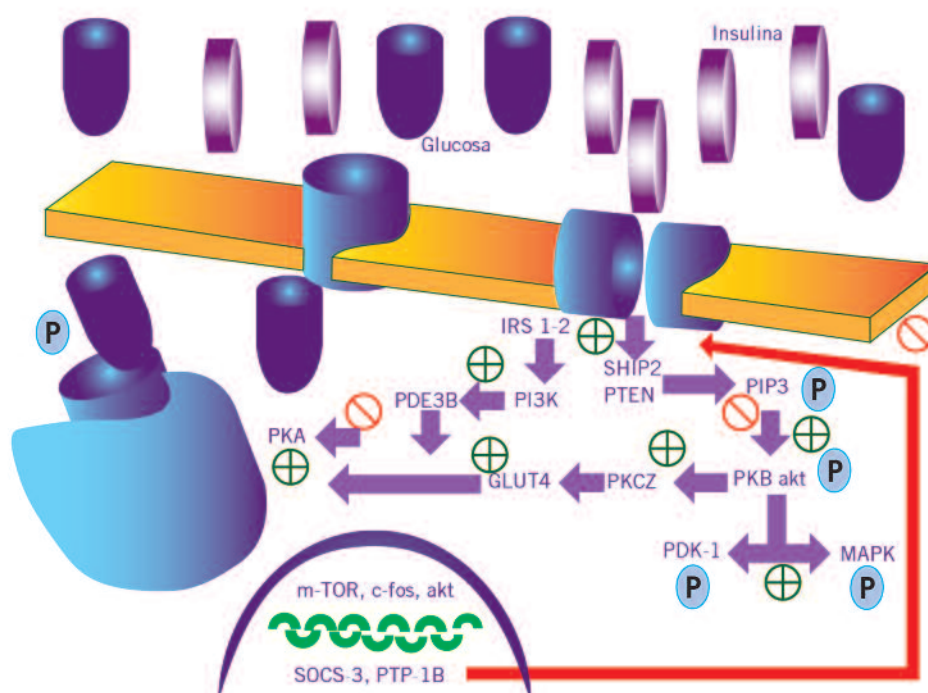
Leptina

Hormona anorexigénica secretada en el tejido adiposo, su nivel es proporcional a la masa adiposa. Tiene un peso molecular de 16 kDa, con 167 aminoácidos y codificada en locus 7q31.3 expresado en adipocitos. Su secreción pulsátil es inversamente proporcional a los niveles de cortisol, aumenta por glucocorticoides, estrógenos e insulina, y es reducida por agonistas adrenérgicos. La leptina activa el receptor OB-R en neuronas hipotalámicas, que es codificado en el gen *db* y pertenece a la familia de receptores de citoquinas clase I. Hay 6 variantes de OB-R, la más abundante

tiene una cola citoplásmica larga (OB-R_{long}) en tanto que la variante corta (OB-R_{short}) corresponde a una forma soluble que carece de dominios transmembrana e intracelular. La señal de leptina activa la fosforilación de JAK-2 (Janus tirosinkinasa 2), IRS-1 (*insulin substrate receptor*) y STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription*). El IRS-1 activa al complejo PI3K y MAPK (*mitogen activated protein kinase*), que activan c-fos, AKT y m-TOR, que expresan los genes para POMC y NPY. De esta manera, leptina activa al SOCS3 (supresor de señalización de citoquina-3) y PTP1B (tirosin-fosfatasa-1B) que auto-inhibe su propia acción reduciendo la sensibilidad de su receptor. El STAT3 fosforila al PI3K clase IA (kinasa de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfonato 3) formado por un hetero-dímero entre una subunidad p110 catalítica y una subunidad p85 regulatoria, y transportado al interior del núcleo controla la transcripción de genes blanco, incluyendo AKT (proteinkinasa B), m-TOR (*mechanistic target of rapamycin*) y la proteína c-FOS. El SOCS-3 (supresor of cytokine signaling-3) codificado por su gen en el núcleo celular, junto con PTP-1B (*Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1*) se ligan al receptor de leptina, inhibiendo la señalización ulterior de la hormona homónima. Actúan reduciendo la acción de la leptina y la insulina, aumentando la obesidad y la resistencia a la insulina. Por otra parte, PI3K también afecta las propiedades electrofisiológicas de las neuronas sensibles a leptina, aumentando el potencial de membrana y reduciendo la tasa de disparo neuronal, afectando la liberación de neurotransmisores al modificar la apertura de los canales iónicos.

Figura 1

Cascada de eventos intracelulares a partir de activación del receptor de insulina

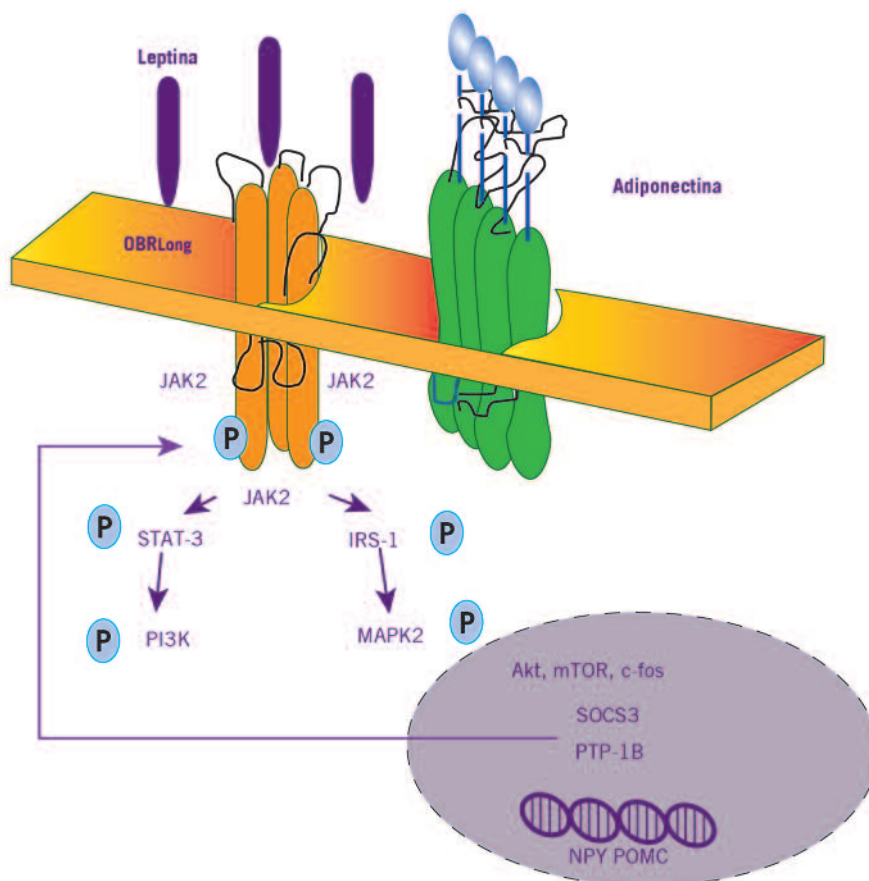


Solo el 20% de las neuronas que expresan OB-R están en el núcleo arqueado hipotalámico (ARC), el resto está en neuronas hipotalámicas ventromediales (VMH) que también expresan receptores MC4/NPY y SF1 (factor de transcripción esteroideogénico-1). La delección selectiva de OB-R en VMH resulta en hiperfagia y obesidad; por tanto la acción de leptina en ARC y VMH es esencial para el control normal del balance energético. Sin embargo, leptina también regula el balance energético a través de otras acciones independientes del ARC y VMH. Por ejemplo, leptina reduce la expresión de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y el receptor TrkB en VMH, sin embargo, los ratones *knocked-out* para BDNF/TrkB tienen obesidad a pesar de tener intactos POMC/MC4R. A diferencia del VMH, el hipotálamo lateral (LH) contiene neuronas que expresan POMC, y su lesión produce hipofagia. Por esta razón, LH ha sido considerado el centro del hambre. Si bien la mayoría de los obesos tienen niveles de leptina elevados, excepto en casos de deficiencia genética de leptina, las respuestas anorexígenas son débiles sugiriendo la existencia de resistencia a leptina. Se han descrito mutaciones en la leptina y su receptor, por lo menos en algunos tipos de obesidad, pero dado que una gran proporción de los pacientes obesos tienen niveles de leptina y receptores OB-R normales se debe asumir que en la mayoría de los casos de pacientes obesos las causas son múltiples. Es

interesante un caso clínico sobre un niño con transversión homocigota (c.298G→T) en el gen de leptina, lo que produjo una sustitución del aspartato en posición 100 de la cadena (p.D100Y) por tirosina. Esta leptina mutante no activaba el receptor de leptina y no reducía la ingesta de alimentos y normalización del peso cuando se inyectó a ratones con receptores ob/ob deficientes en leptina. A los 2 años pesaba 33.7 kg, medía casi 1 metro y tenía un IMC de casi 40 puntos. El tratamiento con leptina humana recombinante (metreleptina) rápidamente normalizó el comportamiento alimentario y el peso (36). Las neuronas anorexigénicas expresan el precursor POMC (pro-opiomelanocortina), la α -MSH y φ -MSH (hormona estimulante de melanocito alfa y gamma), junto con transcripto regulado de cocaína y anfetamina (CART) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que son ligandos naturales para los receptores centrales de melanocortina (MC4R y MC3R). El receptor MC4 es abundante en el núcleo arqueado, hipotálamo lateral, núcleo dorsal medial y el núcleo paraventricular, y su delección genética en ratones y humanos deriva en obesidad severa. MC4R en núcleo paraventricular controla la ingestión de alimento, en tanto que el gasto de energía es controlado en sitios diferentes. Las neuronas orexígenas reducen el NPY/AgRP, que son antagonistas naturales de melanocortina. Otras sustancias implicadas en la resistencia a la leptina incluyen niveles ele-

Figura 2

Cascada de interacciones intracelulares desencadenada por leptina



OB-R_{long-short}: receptor de leptina largo y corto; JAK-2: Janus Kinase 2, IRS-1, STAT-3: *Stat-Signal Transducer and Activator of Transcription*; PI3K; c-fos, AKT, m-TOR; POMC: pro-opio-melanocortina; NPY: neuropéptido Y; SOCS3: activador de señalización de citoquina-3; PTP1B: tirosin-fosfatasa-1B; (flechas verdes): inhibición; (flechas rojas): activación.

vados de ácido palmítico que interfieren con el paso de leptina a través de la barrera hematoencefálica, y también los niveles elevados de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva en situaciones de estrés como infecciones crónicas o privación de sueño. Leptina tiene otras funciones además de regular el apetito, tales como señalar la liberación de la gonadotropina (GnRH) desde el hipotálamo, implicada en la regulación del ciclo menstrual, por lo cual las personas anoréxicas o de bajo peso carecen de suficiente leptina y pueden llegar a tener amenorrea. También contrarresta la acción de la NPY, anandamida y otros estimulantes del apetito a nivel del hipotálamo. Algunos reportes recientes han demostrado que el etanol es capaz de inhibir la activación por parte de leptina de la vía de señalización iniciada a partir de JAK/STAT (Janus quinasa/transductor de señal y activador de la transcripción) por medio de la vía p38 MAPK (37). Fuera del hipotálamo, leptina actúa en neuronas del tallo cerebral caudal, que contienen receptores OB-R o MC4 y median efectos anoréxicos más débiles que ARC/VMH. También modula actividad de neuronas dopaminérgicas en el área ventral tegmental (VTA) que proyectan al *nucleus accumbens*, y están involucradas en la regulación de la respuesta sexual, la actividad locomotora, el estado motivacional y la recompensa del comportamiento alimentario. Leptina actúa de modo indirecto a través de proyecciones desde ARC o VMH al VTA. Hay otras hormonas que son secretadas en el intestino delgado, como el péptido Y (íleo y colon), polipéptidos gástricos inhibitorios (células K en duodeno y yeyuno) y GLP-1 (células L en íleon). Estas hormonas estimulan la liberación de insulina pancreática y se asocian a la saciedad.

CCK (colecistoquinina)

Es una hormona peptídica producida en el duodeno en presencia de alimento. Al actuar sobre el receptor de CCK-A en el tubo digestivo, disminuye la ingesta. La CCK circulante no cruza la barrera hematoencefálica, pero el péptido sintetizado en el cerebro actúa sobre los receptores CCK-B y funciona como agente de saciedad. Si bien no cruza la barrera hematoencefálica el péptido sintetizado en el cerebro actúa sobre los receptores de CCK-B y funciona como factor saciígeno.

Grelina

Es llamada la hormona del hambre ya (orexígena) dado que su nivel sube desde la última comida; es un péptido de 28 aminoácidos que presenta una esterificación con ácido n-octanoico en la posición 3ª serina, siendo esta la isoforma biológicamente activa, y es inactivada por desacetilación. Es producida en el estómago, derivada de la pro-grelina mediante un procesamiento post traslacional. La obestatina también es derivada del mismo precursor que grelina, pero su acción es opuesta. Por ejemplo, la inyección de grelina estimula el comportamiento de consumo en el ratón, pero la inyección de obestatina lo inhibe. Del mismo modo, grelina aumenta el vaciado gástrico en tanto que la obestatina lo reduce. Grelina

también regula el eje hipotálamo-hipofisario, el metabolismo de carbohidratos y diferentes funciones renales, corazón, tejido adiposo, páncreas y gónadas. La administración crónica de grelina aumenta la ingesta alimentaria, además de reducir el gasto energético. Estos efectos combinados conducen a un aumento de peso a diferencia de obestatina que parece actuar como hormona anoréxica y prevenir el aumento de peso. Grelina y obestatina difieren en sus efectos sobre la hormona de crecimiento, ya que obestatina no parece ejercer ningún efecto sobre esta última. Este hecho disminuye la importancia de su modificación post traslacional. La grelina actúa sobre su receptor (GHS-R) que comparte con la hormona de crecimiento, el cual tiene 2 isoformas: GHS-R 1a y 1b, con 366 aminoácidos y 289 aminoácidos respectivamente, ambos con varios dominios transmembrana pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Una vez ligada al receptor GHS-R, la grelina activa una cascada de señalización intracelular en las neuronas NPY/AgRP en el núcleo arcuato hipotalámico, y a través de la vía AMPK—CPT1—UCP2 aumenta la transcripción de los factores FOXO1, BSX y pCREB, lo que se traduce finalmente en aumento de la expresión de los neuropéptidos orexígenos NPY y AgRP. Tal como fue dicho, la principal acción de la hormona es orexígena y aumenta la actividad neuronal a nivel de la amígdala, corteza orbito-frontal, ínsula anterior y el estriado, los cuales participan en el control motivacional de las señales alimentarias, aumentando su incentivo hedónico y, por lo tanto, la ingesta. Esto se debe a que favorecen la atención, la anticipación del placer, la motivación (hambre), el consumo y la memoria reforzada del estímulo alimentario. Debido a este último efecto, la grelina inyectada produce en el sujeto una mejora del recuerdo asociado a las imágenes de platos de comida durante 24-48 horas después de la inyección, y este efecto es reforzado por la hormona PYY. Otras acciones de grelina son actuar como ligando del receptor de la hormona de crecimiento y acelera el vaciado del estómago. Además, regula el eje hipofisario, el metabolismo de los carbohidratos y tiene funciones en riñones, corazón, tejido adiposo, páncreas y gónadas. Su administración crónica aumenta la ingesta y disminuye el gasto calórico conduciendo a la obesidad. Dado que la grelina induce la ingesta sería sencillo señalar a esta hormona como responsable de la ingesta en exceso y, por lo tanto, de la obesidad. Sin embargo, los estudios señalan que los niveles de grelina son realmente más bajos en individuos obesos en comparación con los delgados (39). Además, los pacientes con anorexia nerviosa tienen cantidades elevadas de grelina, lo que sugiere que esta última no es el único problema para los obesos (40). La grelina también está implicada en la regulación de la oxidación de ácidos grasos y la acumulación de grasa en el cuerpo. Cuando los niveles de grelina hipotalámicos son altos, y se tiene una intensa sensación de hambre, la oxidación de grasas se ralentiza y el cuerpo se prepara para acumular grasas pensando en la inmediata afluencia de calorías. Tal vez esto explica porqué

el ayuno a veces no constituye una buena estrategia de dieta. Un último dato interesante acerca de grelina es que requiere una enzima específica, GOAT, que participa en su activación (42). Parece que los triglicéridos de cadena media (TCM), como los que se encuentran en la manteca y el aceite de coco son procesados por esta enzima directamente y ello conduce a la inmediata señalización de grelina. Esto informa al hipotálamo que es inminente el ingreso de calorías al cuerpo y grelina participa favoreciendo la sensación de apetito (42).

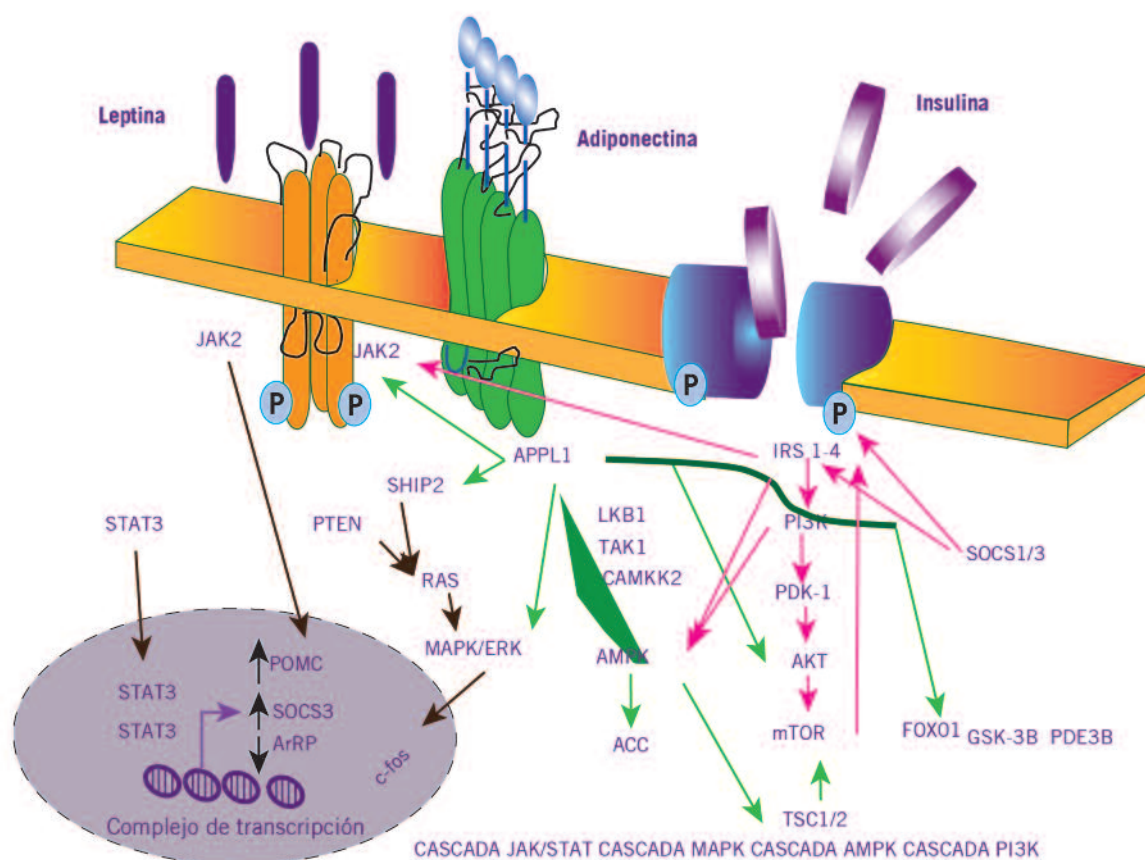
ADIPONECTINA o ACRP30 (*adipocyte complement related protein of 30 kDa*)

Tal como su nombre lo indica, deriva de los adipocitos y actúa como agente de sensibilización a la acción de la insulina, por lo cual, se reduce su nivel en la insulino resistencia y en la obesidad en tanto que aumenta en la pérdida de peso. Su estructura terciaria es similar a C1q, en tanto que su estructura cuaternaria cambia, ya que los trímeros iniciales de inicial pueden asociarse para formar tetra o hexatrímeros. La adiponectina es codificada por el gen ADIPOQ en el locus cromosómico 3q27 siendo sintetizada como una proteína de

244 aminoácidos con un dominio colagenoso (cAd), una región variable, una secuencia amino-terminal de señalización y un dominio carboxi-terminal (gAd). Es con mucho la más abundante de las adipocinas con niveles séricos de 5 a 30 $\mu\text{g/mL}$. La Acrp30 se encuentra en dos formas en suero: una de tres trímeros de bajo peso molecular (BPM), y otra de alto peso molecular (APM). Los niveles de adiponectina son menores en obesos, en insulino-resistencia y en diabetes tipo 2. Los bajos niveles de adiponectina de APM son un factor de riesgo para diabetes tipo 2, hipertensión, aterosclerosis e infarto de miocardio y tienen una correlación positiva con lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además, adiponectina aumenta la acción de NF- κB , TNF α , IL1, IL4, NF- κB y disminuye el nivel de VCAM1 (*Vascular cell adhesion protein*), ICAM1 (*Intercellular adhesion molecule*) y IL18; todos ellos involucrados en los mecanismos inflamatorios. También regula indirectamente la actividad de PI3K. El mecanismo de acción de adiponectina comienza cuando se liga a los 2 receptores de adiponectina (AdipoR1 –hígado y 2- músculo esquelético) que a su vez activan a APPL1, que regula a la proteinquinasa activada de AMP 1 (AMPK1) y a PPAR α .

Figura 3

Mecanismo de acción de adiponectina



Adip-R1: receptor de adiponectina 1; APPL1: proteína de adaptación, interactiva con fosfotirosina, conteniendo un dominio de pH y cremallera de leucina (*Adaptor protein, phosphotyrosine interaction, pH domain and leucine zipper containing 1*); Akt: proteínquinasa B (*Protein kinase B*); AMPK: proteínquinasa activada por adenosina-monofosfato (*Adenosine monophosphate-activated protein kinase*); PI3K: fosfoinositósido 3' quinasa; MAPK: proteínquinasa activada por mitógeno (*Mitogen-activated protein kinase*); STAT3: *signal transducer-activated transcript-3*; AgRP: *agouti-related peptide*; AMPK; FOXO1: *forkhead box O1*; NPY: *neuropeptide Y*; mTOR, *mammalian target of rapamycin*.

(receptor- α activado por peroxisoma proliferativo); ellos regulan la óxido-nítrico sintetasa (eNOS: *Endothelial nitric oxide synthase*), aumentando la producción de óxido nítrico. El aumento de AMPK incrementa la actividad de PEPCK (fosfoenolpiruvato-carboxikinas) y la gluconeogénesis. El APPL1 actúa además sobre Akt y PI3K que aumentan la translocación de Glut4 y la recaptura de glucosa, así como la oxidación de los ácidos grasos. Este mecanismo es responsable del efecto de sensibilización a la insulina de la adiponectina. La adiponectina disminuye los triglicéridos aumentando la expresión del transportador de ácidos grasos CD36. Cuando los triglicéridos aumentan se activa PI3K y Glut4 que finalmente aumentan la recaptura de glucosa y aumentando la sensibilización para insulina (Figura 3).

Lo que explica la imagen superior es que FOXO1 es translocado al núcleo en las neuronas AgRP, donde estimula la actividad del promotor AgRP y la transcripción de NPY ligándose a los promotores de NPY, e inhibe al promotor de POMC oponiéndose al efecto de STAT3. Los ratones *knocked-out* para FOXO1 desarrollan obesidad e hiperfagia con aumento del AgRP hipotalámico y los niveles de NPY. La administración de grelina aumenta la expresión de mRNA para FOXO1 y c-fos/pCREB en hipotálamo de roedores. Es interesante también que en hipotálamo los antipsicóticos de 2ª

generación alteran la secreción de grelina, al inicio regulándola a la alza pre y posprandial; y luego a la baja en el largo plazo.

Resistina y visfatina

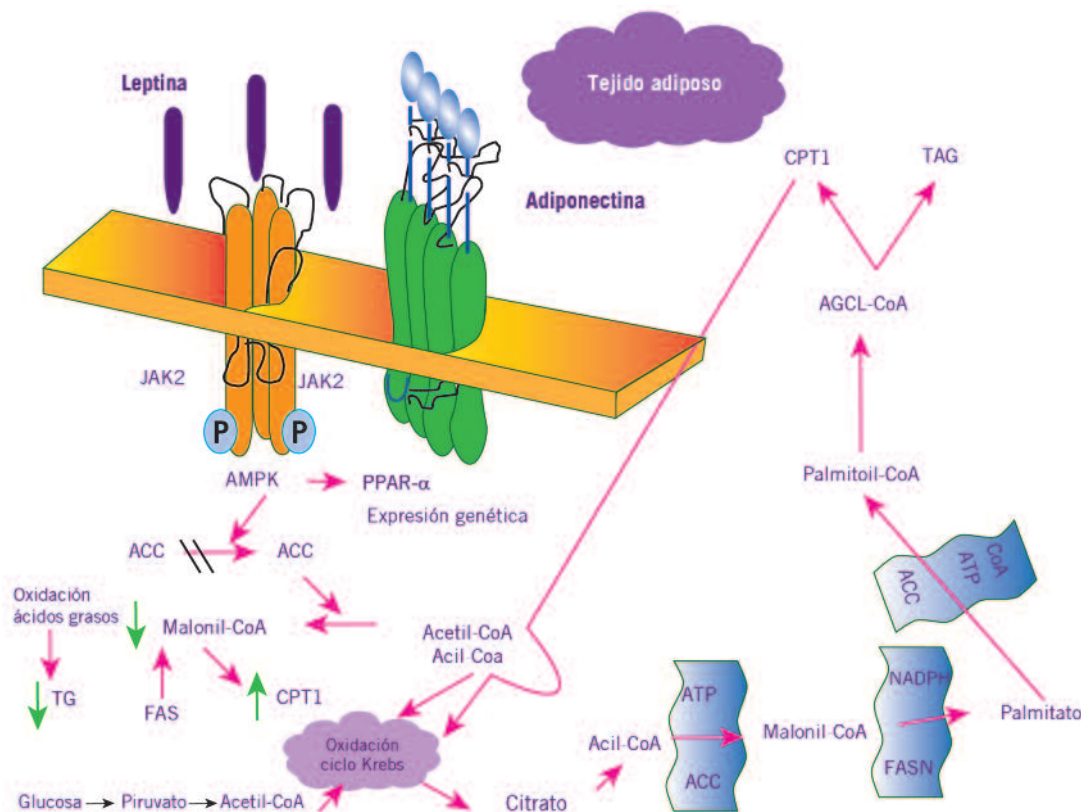
Resistina es una adipokina rica en cisteína que aumenta en diabetes tipo 2, pero este aumento no correlaciona con la resistencia a la insulina y la obesidad y es independiente de los niveles de dislipidemia. La visfatina, otra adipokina, tiene una relación directa con los niveles de diabetes tipo 2, se une al receptor de insulina en un sitio diferente a la insulina y provoca hipoglicemia reduciendo la liberación de glucosa en el hígado y aumentando la utilización de glucosa por los adipocitos y miocitos. Esta regulada a la alza por la inflamación e hipoglicemia, regulada a la baja por insulina.

Ácidos grasos

Los ácidos grasos transportados al cerebro son convertidos en AGCL-CoA (ácidos grasos de cadena larga-acetilcoenzima A) que posteriormente son transportados a la mitocondria donde son metabolizados por β -oxidación o incorporados en los fosfolípidos. La malonil-CoA es producida a partir del sustrato acetil-CoA, reacción que es catalizada por la acetil-CoA carboxilasa (ACC), cuya actividad puede ser inhibida por modificaciones alostéricas y postraduccionales. El AMPK tiene un papel importante en la fosforilación e inhibición de

Figura 4

Cascada intracelular a partir de adiponectina



Tomado de Carvalheira et al., 2002.

ACC. De este modo, los niveles intracelulares de AGCL-CoA dependerán no solamente de la tasa de entrada y esterificación de ácidos grasos, sino también de la tasa de oxidación de glucosa y cambios en la actividad de enzimas clave como AMPK y ACC. El AMPK actúa como sensor celular del flujo de energía, y está implicado en la integración neural de señales metabólicas y hormonales. La actividad de AMPK en el SNC es inhibida por glucosa, leptina o insulina y es incrementada por grelina y cannabinoides. En ratones la delección de la proteína quinasa AMPK α 2 en neuronas POMC da como resultado obesidad, en tanto que la delección en neuronas AgRP produce delgadez. Sin embargo, los mecanismos neurales específicos no se conocen por completo dado que estos ratones son todavía sensibles a leptina. Evidencia reciente sugiere que la leptina induce una elevación de los niveles de malonil-CoA en ARC a través de la inhibición de AMPK y la activación de ACC. Un inhibidor de ACC evita la elevación de malonil-CoA inducida por leptina y atenúa el efecto anorexígeno de leptina. Por el contrario, evitando la acumulación de malonil-CoA por sobreexpresión de MCD en ARC se aumenta la resistencia a la leptina. La enzima FAS (ácido graso sintetasa) disminuye los niveles de la enzima mitocondrial CPT1 (carnitina palmitoiltransferasa 1) que media la unión de AGCL con carnitina y provoca una reducción en la oxidación de ácidos grasos (lipidogénesis). La disminución de malonil-CoA por sobreexpresión de malonil-CoA descarboxilasa (MCD) en ARC aumenta CPT1, y evita la acumulación de AGCL y su efecto inhibitorio sobre la producción de glucosa. Esta secuencia de eventos tiene como resultado final un efecto orexígeno. En tanto que la inhibición de actividad o expresión hipotalámica de CPT1 aumenta los AGCL-CoA e inhibe la producción endógena de glucosa (glucogénesis). El resultado final es anorexígeno a través de la disminución en la expresión de NPY. Usualmente, los niveles de malonil-CoA hipotalámica varían de acuerdo con el estado nutricional, siendo bajos en ayuno y altos durante realimentación. Este conjunto de datos indican que los nutrientes actúan como señales periféricas del estado nutricional y forman parte de un circuito de retroalimentación a constancia para mantener la homeostasis del comportamiento alimentario. Dado que malonil-CoA resulta en gran medida un producto del metabolismo glucídico, su acumulación, además de asociarse a un efecto anorexígeno, induce la reducción de la oxidación de los AGCL en periodos de alta demanda de carbohidratos (43) (Figura 4).

Aminoácidos

Leucina, un aminoácido de cadena ramificada, inhibe la ingestión de alimento cuando se administra en los ventrículos cerebrales asociado a una reducción en la expresión de AgRP, y atenúa la obesidad inducida por la dieta. El mecanismo íntimo por el cual leucina inhibe la ingestión de alimento se debe a la activación de mTOR, que se expresa en HVM (hipotálamo ventromedial), y su acción anorexígena resulta bloqueada por los inhibidores de mTOR. Dado que mTOR es

regulado por PI3K clase IA (kinasa de fosfatidilinositol-4,5-bifosfonato 3) y PDK-1 (proteinkinasa dependiente de 3'fosfoinositósido-1), es posible que tanto leptina como insulina también pudieran ejercer su acción anorexígena a través de la modulación de mTOR hipotalámico. Más allá de su importancia fisiológica, estas rutas hormonales y neurales que intervienen en la regulación del balance energético representan un objetivo potencial para las intervenciones terapéuticas, ya que si bien la restricción de alimentos altos en energía y el incremento de la actividad física son importantes para el control del peso, la multiplicidad de factores responsables de la actual epidemia de obesidad hace que el tratamiento limitado a dieta y ejercicio por sí solos resulten insuficientes. Las terapias psicológicas para la modificación del comportamiento han mostrado resultados alentadores principalmente en el corto plazo, con una tasa importante de recaídas. Por tanto, es evidente que la comprensión de los complejos y sutiles mecanismos que intervienen en la regulación del peso sea indispensable para combatir eficazmente la obesidad.

Neuropéptido Y (NPY)

Es otro estimulante del apetito liberado en íleo y colon en respuesta a la alimentación especialmente a proteínas aumentando la ingesta calórica con una tendencia al almacenamiento de grasas. También aumenta la sensibilidad a la leptina. Un aumento crónico en NPY se ha implicado como una de las causas subyacentes de obesidad, dado que el cortisol aumenta el NPY y disminuye la regulación a constancia del mismo, tanto para la síntesis como para la liberación. Lo que esto significa es que a mayores niveles de estrés por distintas razones como, por ejemplo, no dormir bien de noche o problemas en el trabajo o la familia, ayuno forzado continuo o frecuente, o crisis vitales importantes, todas las cuales pueden estar asociadas con elevados niveles de NPY que induce una estimulación del apetito y la acumulación de grasas. Como la leptina inhibe la liberación de NPY, quizás su desregulación participe en los altos niveles de NPY, lo mismo que en pacientes con anorexia y niveles elevados de NPY, por lo cual se ven constantemente acechados por un impulso a la ingesta que tratan de contrarrestar con estrategias psicológicas, del mismo modo que las personas que hacen dieta indicada. Muchos estudios asocian los niveles de NPY con una mayor preferencia por alimentos ricos en hidratos de carbono por encima de la línea de base. Un estudio realizado con ratas demostró que cuando estas tenían niveles más altos de NPY, ya sea por privación de alimentos o por inyección de NPY, consumían más hidratos de carbono (sacarosa y azúcar de maíz). Por el contrario, cuando se les permitió comer libremente prefirieron una dieta rica en grasas y baja en hidratos de carbono (44). Esto podría dar asidero a la hipótesis de que el comer más frecuentemente evita que los niveles de NPY y grelina crezcan a niveles demasiado altos, y sea menor el estímulo para la ingesta de alimentos muy calóricos. Curiosamente, parece ser que hay una conexión entre los niveles de sueño y la alimentación. La

privación de sueño está vinculada a niveles altos de grelina, NPY y hambre. En tanto que los niveles altos de NPY suprimen el sueño de ondas lentas y promueven la alimentación, lo que podría afectar la sensibilidad y función de la insulina ya que la privación de sueño se asocia clínicamente a síndrome metabólico y diabetes.

Anandamida

La anandamida (AEA) es un ligando que se produce naturalmente en el cerebro junto con 2-araquidoniglicerol (2-AG) y que se une a receptores endo-cannabinoides CB1 y CB2 presentes en cerebro, tejido adiposo, hígado y tracto gastrointestinal. Anandamida juega un papel en la palatabilidad del alimento aumentando la sensibilidad a los sabores dulces sin afectar, además, a los otros sabores. La palatabilidad depende de los receptores gustativos linguales, de la leptina, la CCK, la insulina y galanina. Las mujeres obesas con polimorfismo rs1049353 del gen CNR1, que codifica para el CB1, portadoras de la variante GG muestran una ingesta de grasa saturada y colesterol superior a las portadoras de variantes GA o AA (44). En cambio, los portadores del alelo C (CC o CT) en el polimorfismo rs806365 del mismo gen presentan mayor riesgo de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria. En el polimorfismo rs2023239 de este mismo gen, la presencia del alelo G aumenta la reactividad en la corteza órbito-frontal y en la corteza cingulada anterior cuando se presentan estímulos asociados a cannabis comparados con individuos portadores de variantes A (GA o AA). Hay además una relación en sujetos obesos entre un aumento en la respuesta hedónica de *craving* a los dulces ante la retirada de sustancias de abuso como cocaína y ciertas variantes genéticas como la repetición del triplete AAT en el CNR1, incluso se asocia con episodios de atracones y purgas en mujeres con anorexia. Por otra parte, dietas con alto contenido de ácidos grasos omega 6 y bajos niveles de omega 3 aumentan los valores de AEA y 2-AG en cerebro. También el consumo de comidas preferidas con altos niveles de azúcar y grasas produce aumento de concentración de 2-AG y grelina en sujetos sanos lo que aumenta la evidencia a favor de una relación entre comidas palatables y la concentración de endocannabinoides. Otros estudios muestran un aumento en la concentración de 2-AG pocos minutos antes de la ingesta de una comida preferida lo que permitiría usar al 2-AG como biomarcador de preferencia alimentaria en la fase cefálica de la ingesta. Ello se ve reforzado por el hecho de que los alimentos amargos no provocan un incremento de 2-AG ni de AEA. Este aumento además correlaciona de manera positiva con la intensidad de preferencia subjetiva (45). En conjunto, estos resultados sugieren la participación del sistema endo-cannabinoide en la regulación de la ingesta (especialmente de alimentos palatables) y el balance calórico, acciones que se producen tanto a nivel central como periférico ya que se ha descubierto la coexistencia de receptores T1R2/T1R3, CB1 y Ob-Rb (receptores de leptina) en diferentes tejidos (46). Además de lo anterior es interesante señalar la partici-

pación de EAE en la regulación emocional de la ingesta y en la modulación de las respuestas inflamatorias asociadas a la obesidad y la diabetes 2 a través de los receptores CB y T1R2/T1R3, situaciones en las cuales se ve reducido el efecto analgésico de los alimentos dulces. No hay, sin embargo, investigaciones sobre las consecuencias metabólicas de bloquear o inhibir los receptores T1R2/T1R3 en obesidad. En el modelo murino los ratones que son inyectados con anandamida tienen un incremento de la conducta alimentaria a diferencia de los ratones *knock-out* para los receptores CB1 y CB2, que por el contrario exhiben una conducta de ayuno. Quizás esto explica el hecho de que en los pacientes con enfermedades graves como neoplasias en estadio terminal o con estadios avanzados de SIDA la administración medicinal de THC produce un aumento de la ingesta alimentaria sin modificar la evolución de la enfermedad subyacente. El fármaco *Rimonabant* que fue comercializado en Europa por un corto tiempo antes de ser suspendido por sus efectos colaterales actuaba como un supresor del apetito por su acción de bloqueo de la unión de anandamida al receptor CB1 y CB2.

Integración de vías de señalización hormonal

Existe evidencia reciente que sugiere la posibilidad de que las distintas vías de señalización hormonal para la regulación del balance energético tengan un importante componente de entrecruzamientos (*cross-talk*) especialmente para insulina y leptina, haciendo que ambos sistemas de señalización se modulen entre sí en el hipotálamo. En un ensayo con ratas Wistar macho estudiadas después de la implantación crónica de un catéter intraventricular cerebral por el cual se administró simultáneamente una combinación de insulina y leptina, se encontró que ambas provocaban una acción dual. Al examinar la señalización de insulina y leptina por inmunoprecipitación e *immunoblotting* se observó que la combinación de leptina e insulina activaba la transducción convergente de Janus quinasa, STAT-3, IRS/ PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa), y divergente de Akt y quinasa MAP (47-52) (Figura 5).

Otras vías responsables de la obesidad están asociadas con el comportamiento de consumo recompensado, que procesa claves emocionales y cognitivas para la ingesta además del hambre. Después de la pérdida de peso se verifica un aumento del apetito y una disminución de la saciedad junto con un aumento de los niveles de grelina (orexigénica) y reducción de PYY, CCK, leptina e insulina (anorexigénicas). Estos cambios en las hormonas relacionadas con el apetito persisten desde las primeras 24 horas y hasta 1 año y medio después de la reducción de peso, e incluso pueden permanecer de modo indefinido en este modo, promoviendo un aumento en la ingesta y finalmente la ganancia de peso. También el sistema histaminérgico juega un rol en la obesidad a través de los receptores HRH1 y 3. El HRH1 se halla en membrana post simpática del núcleo periventricular y ventromedial del hipotálamo como autoreceptor inhibitorio. Regulando la

secreción de histamina y otros neurotransmisores. La inhibición de síntesis de histamina o el bloqueo del receptor HRH1 aumenta la alimentación. Los animales HRH1-*knockout* mostraron obesidad con hiperfagia. La inhibición del receptor HRH3 disminuye la alimentación, efecto anulado con el pre-tratamiento con clorfeniramina, indicando que la mayor disponibilidad de histamina por el bloqueo de HRH3 puede actuar en receptores HRH1 suprimiendo la ingesta alimentaria. Por lo cual, fármacos con actividad agonista HRH1 y antagonista HRH3 podrían disminuir la ingesta calórica (53).

Genes y obesidad

Los experimentos genéticos en modelos animales ayudan a comprender la regulación del metabolismo graso. En el caso de los ratones se puede inducir obesidad mediante mutaciones de al menos 5 genes identificados, el gen *ob* (obesidad) que codifica la leptina, el gen *db* (diabetes), y los genes *Agouti yellow*, *tubby* y *fat*. Las variantes homocigotas para las formas mutadas de los genes *ob* o *db* producen el siguiente fenotipo: los ratones comen en exceso y tienen bajo gasto calórico, se transforman en obesos y sufren numerosas alteraciones metabólicas incluyendo hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipotermia, disminución de la hormona tiroidea y reducción en la función reproductiva. La leptina se encuentra en la sangre de los ratones normales, pero no en los ratones obesos modificados genéticamente *ob/ob*. Si se inyecta leptina recombinada en el tercer ventrículo o los ventrículos laterales del ratón *ob/ob*, se reduce la ingesta de comida y la ganancia de peso, actuando sobre las redes neurales del cerebro involucradas en el control de la ingesta de comida y el gasto energético. Además, la leptina aumenta el nivel de actividad en el ratón receptor normalizando la temperatura corporal y restaurando la capacidad reproductiva. Por otra parte, se ha constatado que tanto en ambientes ricos o escasos en nutrientes existe una considerable variación en el IMC y la masa adiposa lo cual sugiere que la obesidad humana es el resultado de múltiples y complejas interacciones entre genes, desarrollo, psiquis y ambiente. En estudios realizados en el Reino Unido sobre gemelos criados en diferentes familias adoptivas se encontró que mantienen una predisposición hereditaria para el IMC y la circunferencia de cintura entre el 0.71 y 0.86 (53) mientras que el efecto del ambiente fue bastante modesto (54). Similares cifras se han comprobado en estudios de gemelos mono y dicigóticos criados tanto juntos como separados (55) y en estudios de adopción durante los cuales los niños tuvieron IMC más parecidos a los de sus padres biológicos que a los adoptivos (56). Estudios epidemiológicos han mostrado que la herencia del índice de masa corporal varía desde el 25% (estudios de adopción) al 70% (estudios de gemelos), y del 40% (estudios de familias). Se han encontrado diferencias fisiológicas en fenotipos metabólicos y de masa corporal entre grupos raciales que persisten después de analizar covariables sociales y culturales. Sin embargo, estas combinaciones de múltiples genes solo explican < 2% de variación en IMC (57).

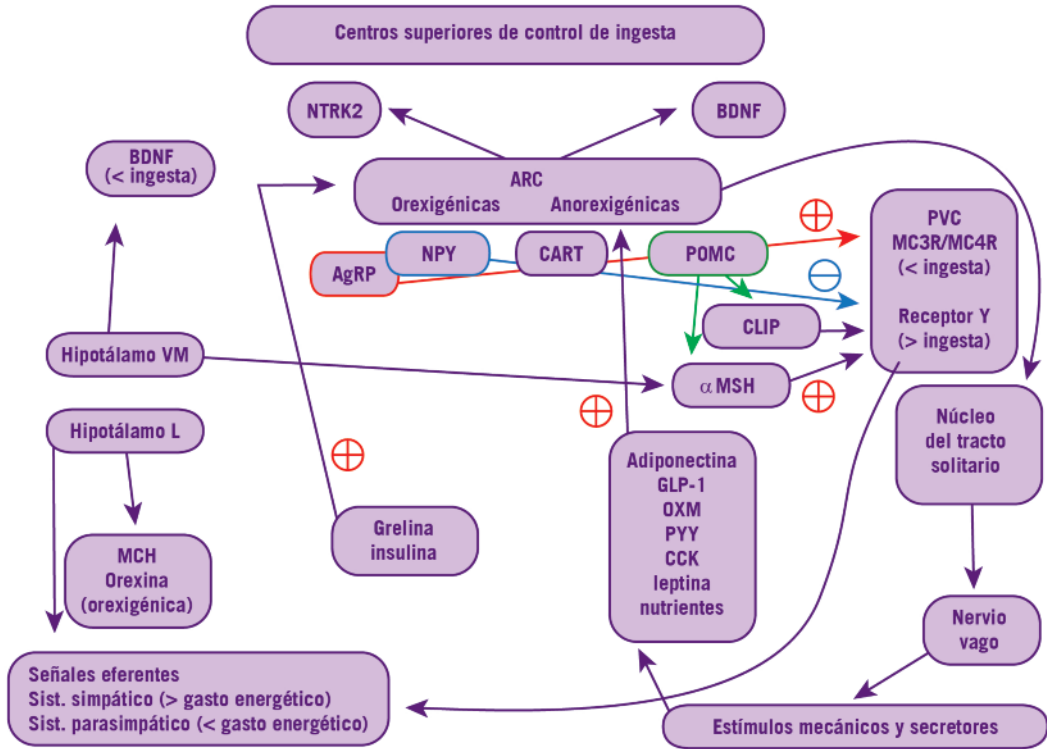
Sin embargo, no se conocen de modo exacto el número de genes ni su mecanismo de interacción con el ambiente. La hipótesis del gen ahorrativo (58-61) sugiere que todos tenemos variantes genéticas que favorecen una acumulación adiposa para sobrevivir en períodos de hambrunas, pero dada la actual abundancia de alimentos, estos genes o sus variantes hoy resultan desventajosos.

Una hipótesis alternativa y compatible con la prevalencia de obesidad actual es que han sido las mutaciones aleatorias y la deriva genética, más que un proceso de selección dirigida, lo que ha favorecido la permanencia de personas obesas en las sociedades occidentales actuales, donde la mayoría sigue siendo no obesa (Figura 7).

Actualmente, se han identificado más de 80 sitios genéticos asociados con el IMC y la distribución de grasa corporal (frecuentemente medida por la relación cintura-cadera) a través de los estudios de secciones amplias de genoma, y se han replicado con diferentes poblaciones étnicas (62). Existen formas monogénicas de obesidad humana ligadas al gen de la leptina, al receptor de leptina y al receptor tipo 4 de la melanocortina, entre otros. Estas formas, aun siendo poco frecuentes, han ayudado a comprender mejor los mecanismos moleculares que regulan el balance energético. La obesidad es un rasgo característico de unos 24 síndromes de origen genético bien definidos, de los cuales los más conocidos son los síndromes de Prader-Willi y de Bardet-Moon-Biedl. En estos casos, la base fisiopatológica de la obesidad no está bien aclarada. Por otra parte, el componente genético en las formas generales de obesidad es complejo, y las mutaciones en el gen del receptor tipo 4 de la melanocortina podrían estar presentes hasta en 5% de los obesos. En la obesidad de comienzo en la infancia y en niños y adultos con obesidad severa los estudios GWAS muestran que hay una superposición entre las variantes comunes que contribuyen a la obesidad de comienzo temprano y en adulto, pero también han encontrado diferencias debidas a variantes nuevas (63). Estas últimas se caracterizan por efectos de tamaño relativamente modestos (odds ratio por alelo entre 1.1 y 1.5), y la proporción de variabilidad explicada en el IMC explicada por las variantes genéticas exploradas por el modelo GWAS es modesta (< 5%). Algunos nuevos *loci* identificados se integran con genes del metabolismo y homeostasis de la energía (ej., LEPR, SH2B1, MC4R, BDNF), y algunas variantes se han asociado con efectos cis y trans de EQTL (*expression Quantitative Trait Loci*) (64,65). Una asociación importante de IMC y consumo es con variantes intrónicas en gen FTO y una variante ~200 kb del MC4R corriente abajo. La delección o la sobreexpresión del FTO altera el balance energético (66). Otros candidatos posibles son el gen co-activador 1 del receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos (PPARGC1), el gen del receptor tipo A de la colecistoquinina (CCKAR), el gen del receptor 5-HT2C de serotonina, polimorfismos en gen CYP19A1 que codifica la

Figura 5

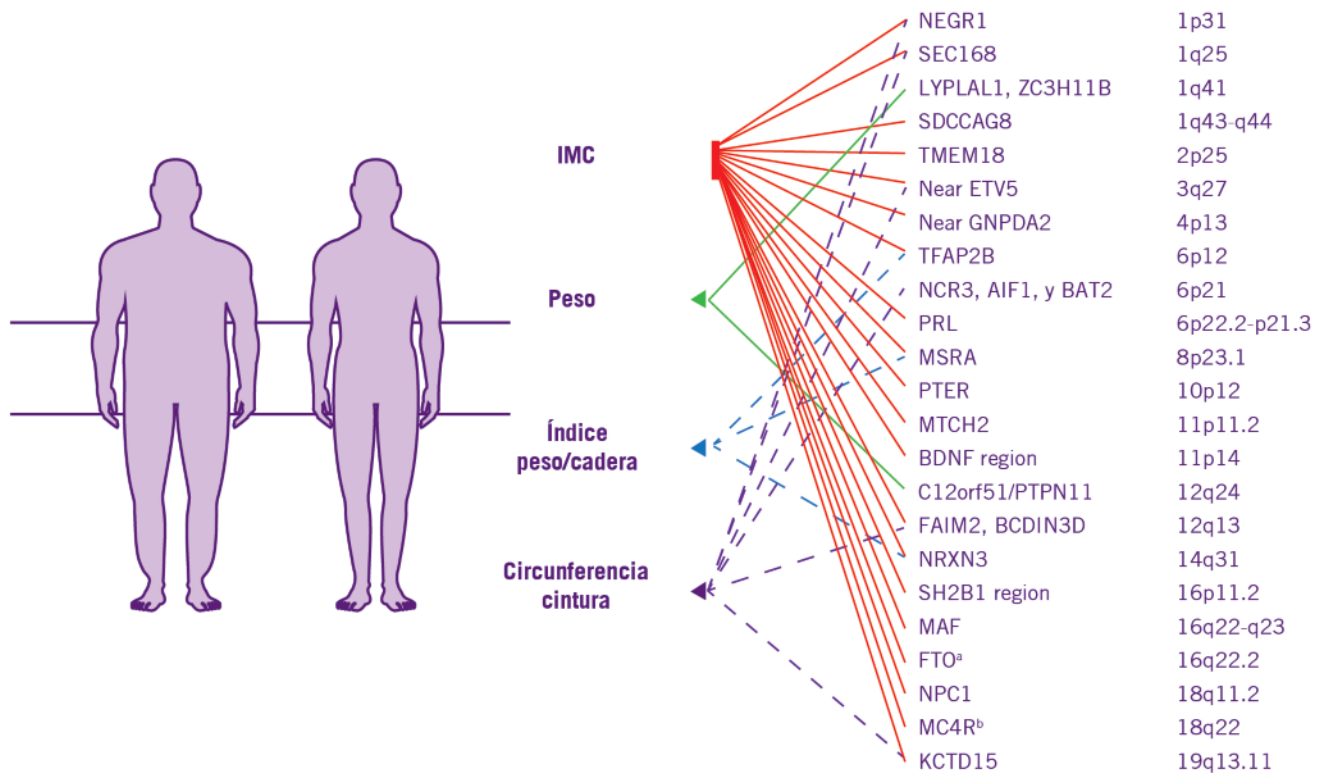
Vías de señalización hormonal en la regulación de la obesidad



NYP neuropéptido Y, AGRP péptido relacionado con proteína Agouti, POMC proopiomelanocortina, CART transcriptor regulado por cocaína-anfetamina PYY polipéptidos YY, PP polipéptidos pancreático, CCK colecistoquinina, GLP-1 péptido q similar a glucagón, OXM oxintomodulina, NTRK2 quinasa B relacionada con tropo miosina, BDNF factor neurotróficos derivado del cerebro.

Figura 6

Combinaciones en genes y medidas antropométricas



enzima aromatasa, polimorfismos en genes que codifican leptina (LEP) y receptor 4 de melanocortina (MC4R) (67-70) (Tabla 1).

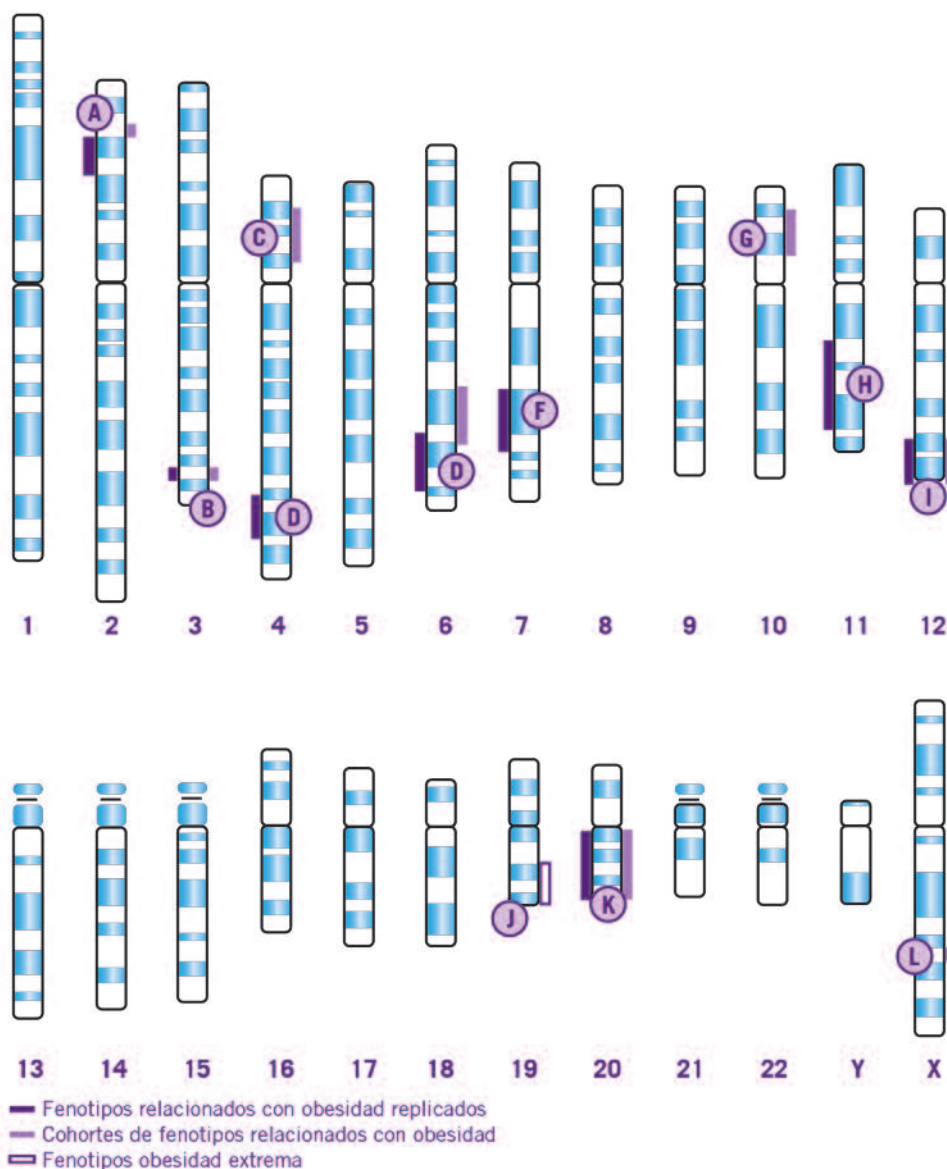
Medio ambiente y obesidad

Ya hemos analizado las cifras mundiales de la obesidad que demuestran un claro incremento, habiéndose duplicado en los últimos 30 años, la relación inversa entre la obesidad y el nivel socio-económico, la tendencia secular hacia un aumento de la obesidad en países en vías de desarrollo asociado con la urbanización y los cambios en los patrones alimentarios de acuerdo con las variaciones culturales y geográficas. Estos datos constituyen una evidencia acerca de la contribución del medio ambiente a la obesidad. Los estilos de vida sedentarios con una disminución de la actividad fisi-

ca tanto en el trabajo como en el tiempo libre, sumado a la abundancia de comida sabrosa, barata y rápidamente disponible, además de rica en energía representa una transición nutricional que de acuerdo con la OMS es uno de los mayores riesgos para la salud a nivel mundial. Los análisis más recientes muestran una tendencia a la estabilización e incluso una disminución en la prevalencia de la obesidad infantil, especialmente en los EE. UU. y algunos países europeos, consistentes con los modelos dinámicos predictivos que emplean datos de prevalencia y tasas de natalidad y mortalidad. Los más recientes estudios sobre inmigrantes a los EE. UU. señalan que la segunda generación de inmigrantes, especialmente de Japón, tendrá más probabilidades de tener sobrepeso señalando una interrelación entre ambientes predisponentes a la obesidad y herencia genética (71-73).

Figura 7

Mapa genético de la obesidad



Tomado de Bell C et al. Nature Reviews Genetics 6, 221-234.

Cerebro y obesidad

Del mismo modo en que lo hacen otros mamíferos, el ser humano es capaz de regular su peso corporal durante largos periodos de tiempo a pesar de las variaciones diarias en el

consumo de calorías y gasto energético, e independiente de los niveles de adiposidad. En último término, los factores que influyen sobre los cambios en el peso corporal deben ser capaces de romper el balance entre el ingreso y el

Tabla 1

GEN	Nombre	Localización	Fenotipo
ACDC	Adipocito, dominio conteniendo C1Q y colágeno, adiponectina.	3q27	IMC, CC
ADRA2A	Receptor adrenérgico α -2 ^a	10q24-q26	Grasa abdominal, pliegue cutáneo
ADRA2B	Receptor adrenérgico α -2B	2p13-q13	Tasa metabólica basal, aumento peso, relación peso-cadera
ADRB1	Receptor adrenérgico β -1	10q24-q26	Peso, masa grasa, IMC
ADRB2	Receptor adrenérgico β -2 superficial	5q31-q32	Obesidad, grasa subcutánea, lipólisis adipocitos
ADRB3	Receptor adrenérgico β -3	8p12-p11-2	Obesidad, IMC, relación peso-cadera
CNR1	Receptor tipo cannabinoide 1	6q13-q26	Masa grasa, circunferencia cintura
DLK1	Homólogo 1 de proteína tipo delta	14q32.3	Pliegue cutáneo, IMC, ingesta calórica
ENPP1	Ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa	6q22-q23	Grasa, sobrepeso, obesidad, IMC, pliegue cutáneo
FTO	Asociado a masa grasa y obesidad	16q12.2	Obesidad, sobrepeso, IMC
GHSR	Secretagogo receptor hormona crecimiento	3q26.31	Pliegue cutáneo, IMC, ingesta calórica
KLF7	Factor tipo Kruppel	2q33.3	Obesidad, sobrepeso, IMC
LEP	Leptina (homólogo obesidad, ratón)	7q31.3	IMC, sobrepeso, masa grasa
LEPR	Receptor leptina	1p31.3	Obesidad y sobrepeso
LMNA	Lamina	1q22	
MTMR9	Proteína 9 relacionada con miotubularina	8p23.1	IMC, sobrepeso, masa grasa
MC4R	Receptor 4 melanocortina	18q22	Grasa, sobrepeso, obesidad, IMC, pliegue cutáneo
NPY2R	Receptor Y2 neuropéptido Y	4q32.1	Grasa, sobrepeso, obesidad, IMC, pliegue cutáneo
NR3C1	Subfamilia del receptor nuclear 3, grupo C, miembro 1 (receptor glucocorticoide)	5q31	Obesidad, sobrepeso
PCSK1	Convertasa tipo 1 de proproteína subtilisina/kexina	5q15	IMC, sobrepeso, masa grasa
PPARG	Receptor activado por proliferadores peroxisomales	3p25	Obesidad, sobrepeso, IMC
SOCS1	Supresor señalador citokina 1	16p13.13	Obesidad, sobrepeso, IMC
SOCS3	Supresor señalador citokina 3	16p13.14	Obesidad, sobrepeso, IMC
TBC1	(Tre-2/USP6, BUB-2, cec.16) domino familia, miembro1	4p14	Obesidad, sobrepeso, IMC
UPC1	Proteína 1 de desacople (mitocondrial, transportador de protones)	4q28-q31	Peso, sobrepeso, IMC
UPC2	Proteína 2 de desacople transportador de protones)	11q13	Pliegue cutáneo, IMC, ingesta calórica
UPC3	Proteína de desacople 3 transportador de protones)	11q13	Ingesta calórica, obesidad, IM

La lista incluye genes cuyos marcadores están asociados con fenotipos relacionados con obesidad en múltiples estudios. Se puede encontrar una lista más completa en *Obesity Gene Map Database*. Los nombres de genes son oficiales del HUGO *nomenclature committee web site*. Localización de banda cromosómica está listada en la NCBI database

gasto calórico, el uso de los sustratos (grasas, proteínas, carbohidratos), y/o la distribución de nutrientes (almacenamiento de las calorías en exceso). Los estudios fisiológicos en personas saludables muestran que el gasto energético disminuye un promedio de 10% con la restricción calórica aguda y aumenta con el exceso de calorías (74). Sin embargo, la regulación homeostática del balance energético es fácilmente alterada por las influencias de estímulos externos. Por ejemplo, en un estudio en el cual se permitió una dieta *ad libitum* la ingesta diaria en promedio llegó a exceder en casi un 150% los requerimientos energéticos reales. Al parecer, tanto en un ambiente experimental controlado como en un ambiente real, existen individuos que son capaces de resistir los cambios corporales aun con una sobre ingesta alimentaria, posiblemente debido a una variación inter-individual en los costos energéticos de la ganancia de peso. Por otra parte, el estudio de la regulación del balance energético técnicas de imágenes funcionales como la tomografía de emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (fMRI) ha puesto de manifiesto cambios en la actividad de varias regiones cerebrales en reposo o en respuesta a estímulos alimentarios entre los estados de hambre y satisfacción (75). En estos estudios se pide a los sujetos que imaginen visiones, olores, gustos de comidas mientras que están en el escáner y se miden los cambios en actividad cerebral entre los diferentes estados. Las regiones cerebrales que muestran los cambios más consistentes en actividad incluyen la corteza prefrontal (que inhibe las conductas inapropiadas), la corteza órbito-frontal (asociada con las actividades placenteras o aversivas a la comida), la ínsula y la corteza temporal (responsables de la información sensorial gustativa), la

corteza cingulada anterior (donde ocurre la integración de las entradas autonómicas), el estriado ventral y áreas límbica y para límbica, el núcleo accumbens y la amígdala (asociados con comportamiento emocional, instintivo y de recompensa) (76, 77). Cuando los sujetos en ayunas ven imágenes de comidas, aumenta la actividad en regiones corticales y límbicas, pero esta activación se suprime en estado de saciedad. En este último estado el cerebro demuestra menor actividad neuronal ante la presentación de estímulos alimentarios en las áreas cerebrales relacionadas con la recompensa y la emoción (78) (Figura 8).

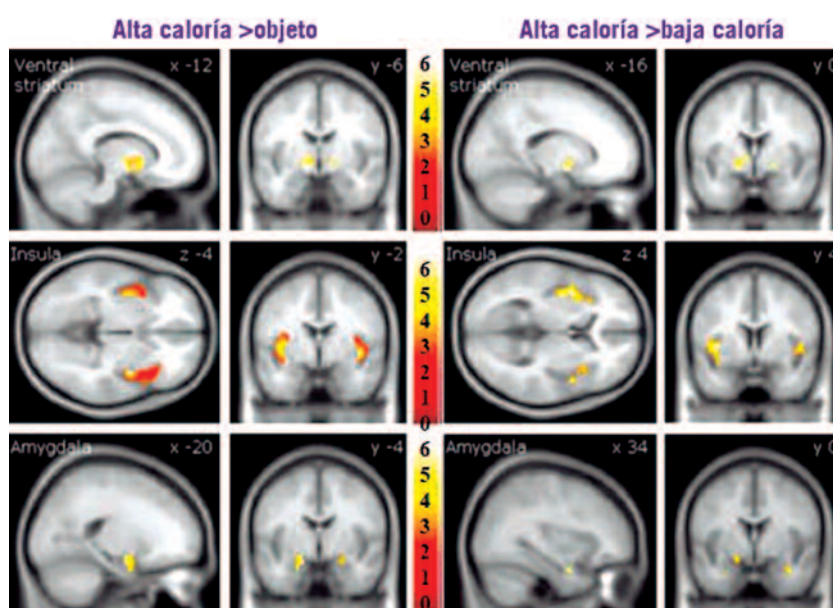
Se ha demostrado que las diferencias individuales en la recompensa y afecto que se correlacionan también con rasgos de personalidad como extraversión pueden modular la activación cerebral ante la vista de alimentos (79). Las personas obesas tienen aumento de activación en estas mismas áreas en respuesta a la vista de comidas apetitosas, comparados con sujetos de peso normal. Los estudios PET han mostrado que los obesos tienen menor accesibilidad de receptores dopaminérgicos estriales D2 comparados con los controles de peso normal, sugiriendo un sustrato biológico común para otras adicciones (80, 81).

Trastornos de ansiedad y obesidad

Los estudios epidemiológicos encuentran una asociación positiva entre el IMC y los trastornos afectivos. La Encuesta Epidemiológica Nacional Estadounidense sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas (NESARC) ofrece información detallada sobre la comorbilidad de trastornos por consumo de sustancias y confirma hallazgos descritos en estudios previos (82). Estos hallazgos se sumarian en la tabla 2, mostrando

Figura 8

Diferencias de activación cerebral en obesos versus normales



Mapa estadístico paramétrico de activación de ROI significativas cerebrales mientras los sujetos en ayunas visualizan imágenes de alto contenido calórico versus objetos hogareños (izquierda) y comidas de alto y bajo contenido calórico (derecha).

Tomado de Goldstone et al., 2008.

un aumento en la probabilidad de síntomas afectivos incluyendo depresión mayor, distimia y episodios hipomaniacos, entre obesos y extremadamente obesos, comparados con su contraparte de peso normal (Tabla 2).

Los obesos tuvieron 1.5 veces más probabilidades que los individuos de peso normal de reportar trastornos del humor durante toda la vida y en el último año, los extremadamente obesos tuvieron el doble de probabilidades, los trastornos de ansiedad tuvieron tasas elevadas no solamente en los obesos y extremadamente obesos sino también con sobrepeso moderado (Odds Ratio [OR], 1.19-2.60). La prevalencia durante toda la vida y en el último año de trastornos de ansiedad generalizada y pánico sin agorafobia y fobia específica estuvieron elevados entre individuos con sobrepeso y obesidad. Una mayor probabilidad de depresión y ansiedad con el aumento del IMC también se observó en estudios epidemiológicos en otros países, como Alemania, Nueva Zelanda, Francia y Holanda. Las relaciones entre sobrepeso y trastornos afectivos parecen más fuertes en mujeres que en hombres (83-85). La obesidad se asoció con trastornos afectivos y

ansiedad en un estudio, pero el sobrepeso predijo aumento en las probabilidades de trastornos afectivos y de ansiedad en mujeres solamente. Otros estudios relacionan depresión en mujeres con obesidad, pero no en hombres. Incluso hay estudios que relacionan el sobrepeso y obesidad con una menor probabilidad de conductas suicidas, aunque un aumento de IMC se asocia con una mayor probabilidad de ideación suicida entre mujeres (86, 87). Debido a que los estudios en su mayoría son correlacionales no se han identificado las vías causales entre obesidad y trastornos afectivo-ansiosos. Es probable que las vías de asociación sean bidireccionales. La discriminación por sobrepeso está ampliamente difundida y ser objeto de burlas lleva a la ansiedad y depresión. La disconformidad con el peso es más común en mujeres y son ellas las que sufren más la discriminación (88). Las preocupaciones sobre su evaluación negativa por la imagen corporal pueden contribuir a la ansiedad social en mujeres obesas. En efecto las mujeres obesas tienen más riesgo de fobia social, pero el IMC no se asocia con fobia social en hombres (89). Los trastornos afectivo-ansiosos

Tabla 2

Asociación con trastornos psiquiátricos	Sobrepeso (IMC=25-29)	Obesidad (IMC=30-39.9)	Obesidad extrema (IMC≥40)
Depresión mayor	●	●	●
Distimia	●	●	●
Bipolar I	●	●	●
Bipolar II	●	●	●
Ansiedad generalizada	●	●	●
Pánico con agorafobia	●	●	●
Pánico sin agorafobia		●	●
Agorafobia sin pánico		●	●
Fobia social	●	●	●
Fobia específica	●	●	●
Trastornos uso alcohol	●	●	●
Trastorno uso drogas		●	●
Personalidad antisocial			
Personalidad evitativa	●	●	●
Personalidad obsesivo-compulsiva	●	●	●
Personalidad paranoide	●	●	●
Personalidad esquizoide	●	●	●
Personalidad histriónica	●	●	●

NESARC = *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*, IMC = Índice de masa corporal, aAumento de Odds Ratio comparados con mujeres de peso normal solamente; bAumento de los Odds Ratio comparados con hombres de peso normal, disminución de Odds Ratio comparados con mujeres de peso normal.

pueden llevar a un aumento del peso interfiriendo con una dieta saludable o ejercicio regular. Comer puede tener un efecto ansiolítico aunque esto es variable entre individuos. Las mujeres son más propensas a comer en respuesta a emociones negativas y depresión (90). Las asociaciones entre obesidad y trastornos afectivo-ansiosos pueden surgir de los efectos del estrés sobre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que libera cortisol y otras hormonas que regulan el sistema nervioso simpático (91). En condiciones de estrés crónico, la actividad del eje HPA se desregula asociándose con alta posibilidad de depresión y ansiedad. Estudios prospectivos podrían llegar a aclarar la dirección de relaciones entre obesidad y trastornos afectivos.

Trastornos por consumo de sustancias y obesidad

Los estudios epidemiológicos sobre la relación entre consumo de sustancias y obesidad no son concluyentes. Algunos informes asocian el abuso de alcohol con sobrepeso y obesidad (OR, 1.12 - 1.33). Sin embargo, cuando se analizan por separado hombres y mujeres, solo los primeros muestran una asociación positiva, en tanto que las mujeres muestran una asociación negativa entre consumo de alcohol en el último año y el IMC (92). No hay asociaciones significativas entre consumo de drogas ilícitas y el IMC e incluso algunos estudios arrojan una correlación negativa entre consumo de drogas y obesidad. Las personas sometidas a cirugía bariátrica muestran altas tasas de consumo de drogas a lo largo de toda la vida, pero bajas tasas de consumo de drogas en el último año y actuales, lo cual sugiere que la abstinencia de drogas puede contribuir a la obesidad. Otros estudios muestran relaciones inversas entre IMC y consumo de alcohol y cannabis entre las mujeres que realizan tratamientos de reducción de peso (93). Entre los pacientes bipolares hay una relación inversa entre obesidad y abuso de sustancias (94). Bulimia y alcoholismo, así como otras adicciones, comparten sustratos fisiológicos y psicológicos comunes. La ingesta de comida o drogas refuerza y activa los circuitos de recompensa en el cerebro y libera dopamina (95). También la respuesta de recompensa a los alimentos preferidos estimula la ingesta y, de ese modo, puede aumentar la supervivencia; sin embargo también activan este sistema las sustancias de abuso. El consumo agudo de sustancias aumenta las concentraciones de dopamina en el cerebro, pero con el uso crónico y excesivo el número de receptores de dopamina se regula a la baja, lo que lleva a una reducción en la actividad dopaminérgica. Lo mismo podría ocurrir con la sobre ingesta alimentaria. Wang, usando tomografía de emisión de positrones (PET) encontró menor densidad de receptores de dopamina D2 en el cerebro de personas obesas comparado con personas delgadas (96). Esto sugiere que tanto la sobre ingesta como el consumo de drogas estimula inicialmente la actividad de la dopamina, pero luego los receptores se regulan a la baja y finalmente la actividad de la dopamina disminuye. Sin embargo, algunos autores postulan la existencia de un “síndrome de déficit de recompensa” que predispone a una actividad compulsiva en

actividades de recompensa, incluyendo abuso de sustancias, bulimia, ludopatía e incremento en la actividad sexual. La incidencia de trastorno por atracones en obesos es > 30% comparada con el 1-3% en población de peso normal y también excede a la encontrada en bulímicos. También exhiben mayores tasas de psicopatología comparados con obesos de igual peso, pero que no tienen atracones (97). Las variaciones genéticas que regulan la expresión de los receptores de dopamina D2 conducen a diferencias individuales en la densidad de receptores. Los individuos con menor cantidad de receptores D2 son menos sensibles a las recompensas débiles y más propensos a la ansiedad, enojo y disforia, lo que los hace vulnerables a excesos en comportamientos recompensados como un esfuerzo por evitar emociones negativas (98). La ingesta alimentaria excesiva podría ser uno de los numerosos comportamientos empleados para compensar los efectos aplanados de la recompensa propios de un sistema dopaminérgico hipo-activo. Si ese fuera el caso, los individuos evaluados por Wang y colegas, podrían haberse transformado en obesos debido a una escasez de receptores de dopamina antes que una pérdida de los mismos por un exceso en la ingesta (99). Si bien existe evidencia de una vía final común para obesidad y adicciones a drogas la falta de asociaciones consistentes entre obesidad y abuso de sustancias en muestras epidemiológicas sugiere que la relaciones entre ambos trastornos es más compleja (100).

Otros trastornos psiquiátricos y obesidad

La obesidad se asoció con numerosos trastornos de personalidad en el estudio NESARC. La personalidad antisocial, evitativa, obsesivo-compulsiva, paranoide y esquizoide son las más prevalentes en obesos, comparados con sujetos de peso normal (OR, 1.31 - 2.55). Además, la obesidad se asocia con mayor probabilidad de personalidad dependiente (OR, 3.04) (101). La personalidad antisocial se asocia con > IMC entre las mujeres. También se asocia el déficit de atención con hiperactividad (DAHA) en los niños con la obesidad, asociación que persiste en la adultez. La impulsividad asociada con el DAHA puede contribuir a la obesidad (102). La esquizofrenia no se ha asociado con obesidad después de controlar otras variables. Sin embargo, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos particularmente clozapina y olanzapina puede aumentar el peso en algunos pacientes (103). No parece haberse encontrado un tipo particular de “personalidad obesa” pero en los cuestionarios que miden rasgos de personalidad los obesos tienen aumento de impulsividad y perfeccionismo obsesivo, y menor autocontrol (104). También se ha sugerido que tienen mayor sensibilidad de respuesta a claves de saciedad externas comparadas con las internas. La mayoría de los estudios señalan que la disminución del peso mejora la mayoría de los indicadores de calidad de vida, el funcionamiento psico-social y la ansiedad y depresión en obesos. Los datos acumulados sobre la relación entre obesidad y trastornos psiquiátricos indican que los obesos enfrentan numerosos problemas de salud mental además de los físicos.

Bibliografía

- 1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Technical Report, WHO Technical Report Series, N 894. Geneva, SW: WHO, 2000;
- 2. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and interventions strategies. Lancet. 2004; 363:157-63
- 3. Doak CM, Wijnhoven TMA, Schokker DF, Visscher TLS and Seidell JC. Age standardization in mapping adult overweight and obesity trends in the WHO European. *Obes Rev* 2012; 13:174-191
- 4. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL and Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303:235-41
- 5. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ and Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-55
- 6. Torrance GM, Hooper MD and Reeder BA. Trends in overweight and obesity among adults in Canada (1970-1992): evidence from national surveys using measured height and weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:797-804
- 7. Simon, G. E., Von Korff, M., Saunders, K., Miglioretti, D. L., Crane, P. K., Van Belle, G., & Kessler, R. C. (2006). Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Archives of general psychiatry*, 63(7), 824-830
- 8. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A and Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
- 9. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ and Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17:961-9.
- 10. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004; 291:2847-2850
- 11. Myslobodsky M. Gourmand savants and environmental determinants of obesity. *Obes Rev* 2003; 4: 121-28.
- 12. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*. 2008;70:288-297.
- 13. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, et al. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 192-200.
- 14. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health*. 2000; 90:251-257.
- 15. Magnusson PK, Rasmussen F, Lawlor DA, et al. Association of body mass index with suicide mortality: a prospective cohort study of more than one million men. *Am J Epidemiol*. 2006; 163:1-8.
- 16. Carr D, Friedman MA. Is obesity stigmatizing? Body weight, perceived discrimination, and psychological well-being in the United States. *J Health Soc Behav*. 2005; 46:244-259.
- 17. Kessler RC, Mickelson KD, Williams DR. The prevalence, distribution, and mental health correlates of perceived discrimination in the United States. *J Health Soc Behav*. 1999; 40
- 18. Doak, C. M., Wijnhoven, T. M. A., Schokker, D. F., Visscher, T. L. S. and Seidell, J. C. (2012), Age standardization in mapping adult overweight and obesity trends in the WHO European Region. *Obesity Reviews*, 13: 174-191
- 19. Fundación Eroski – Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Encuesta Nutricional de la Población Española (ENPE). Madrid: PRIM 2014
- 20. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española (ENIDE) 2011. http://aesan.msssi.gob.es/AESAN/web/evaluacion_riegos/subseccion/enide.sht
- 21. Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED). [<http://www.predimed.org/>]
- 22. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Campos Amado J, Calderón Pascual V, en nombre del Grupo Colaborativo Proyecto PERSEO. Proyecto PERSEO. Diseño y metodología del estudio de evaluación Revista Española de Nutrición Comunitaria 2013 19, 76-87
- 23. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:587-97.
- 24. Yumuk, V. D. (2005). Prevalence of obesity in Turkey. *Obesity reviews*, 6(1), 9-10. Millar W, Stephens T. The Prevalence of Overweight and Obesity in Britain, Canada and United States. *Am J Public Health*. 1987; 77(1):38-41.
- 25. Wang Y and Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2007; 29:6-28.
- 26. Wells LT, Gregory D; Reddigan Patricia, y Midodzi, W Current and predicted prevalence of obesity in Canada: a trend analysis. *CMAJO* 2:E18-E26.
- 27. Kain J, Hernández Cordero S, Pineda D, de Moraes A, Antiporta D, Collese T, et al. Obesity prevention in Latin America. *Curr Obes Rep*. 2014;3 (2):150-5 .
- 28. Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev*. 2001; 2(2):99-106.
- 29. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernandez S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martinez M, Hernandez-Avila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- 30. Isasi CR, Ayala GX, Sotres-Alvarez D, Madanat H, Penedo F, Loria CM, et al. Is acculturation related to obesity in Hispanic/Latino adults? Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Obes*. 2015; 1-8.
- 31. Rubinstein, A. L., Irazola, V. E., Calandrelli, M., Elorriaga, N., Gutierrez, L., Lanás, F., & Ponzo, J. (2015). Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: A population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. *International journal of cardiology*, 183, 82-88.
- 32. Silberman M, Moreno-Altamirano L, Hernández-Montoya D, Capraro S, García-García JJ & Soto-Estrada G. Dietary patterns, overweight and obesity from 1961 to 2011 in the socioeconomic and political context of Argentina. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2016, 1-13
- 33. Aballay L, Osella AR, Ana G & del Pilar Diaz M. Nutritional profile and obesity: results from a random-sample population-based study in Córdoba, Argentina. *European journal of nutrition* 2016, 55(2), 675-685.
- 34. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2013. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Año 2015
- 35. Zapata ME, Bibiloni MD, Tur JA. Prevalence of overweight, obesity, abdominal-obesity and short stature of adult population of Rosario, Argentina. *Nutr Hosp*. 2016; 20,33(5):580.
- 36. Decker, S. J., & Saltiel, A. R. (2005). Staying in SHIP shape. *Nature medicine*, 11(2), 12-123.
- 37. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin KM & Fischer-Posovszky P. Biologically Inactive Leptin and Early-Onset Extreme Obesity. *N Engl J Med* 2015, 372, 48-54.
- 38. Degawa-Yamauchi M, Uotani S, Yamaguchi Y, Takahashi R, Abe T, Kuwahara H, Yamasaki H, Eguchi K. Ethanol inhibits leptin-induced STAT3 activation in Huh7 cells. *FEBS Lett*. 2002; 525(1-3):116-20
- 39. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, & Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001, 50(4), 707-709.
- 40. Misra M & Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014, 2(7), 581-592.
- 41. Gahete MD, Rincón-Fernández D, Villa-Osaba A, Hormaechea-Agulla D, Ibáñez-Costa A, Martínez-Fuentes AJ & Luque RM. Ghrelin gene products, receptors, and GOAT enzyme: biological and pathophysiological insight. *Journal of endocrinology* 2014, 220(1), R1-R24.
42. Kojima M, Hamamoto A & Sato T. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT), a specific enzyme that modifies ghrelin with a medium-chain fatty acid. *The Journal of Biochemistry* 2016, 160(4), 189-194.
- 43. Carvalheira JB, Zecchin HG & Saad MJ. Vias de Sinalização da Insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2002, 46(4), 419-422.
- 44. de Luis DA, Ballesteros M, Lopez Guzman A, Ruiz E, Muñoz C, Penacho MA, Iglesias P, Maldonado A, San Martín L, Izaola O & Delgado M. Polymorphism G1359A of the cannabinoid receptor gene (CNR1): allelic frequencies and influence on cardiovascular risk factors in a multicentre study of Castilla-León. *J Hum Nutr Diet* 2016, 29, 112-117. Kim YJ, Bi S. Knockdown of neuropeptide Y in the dorsomedial hypothalamus reverses high-fat diet-induced obesity and impaired glucose tolerance in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Jan 15;310(2):R134-42 Mennella JA, Reiter AR, Daniels LM. Vegetable and Fruit Acceptance during Infancy: Impact of Ontogeny, Genetics, and Early Experiences. *Advances in Nutrition*. 2016; 7(1):211S-219S.
- 45. Carvalheira JB, Torsoni MA, Ueno M, Amaral ME, Araújo EP, Velloso LA, Gontijo JA, Saad MJ. Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus. *Obes Res*. 2005; 13(1): 48-57.
- 46. Yoshida R, Ohkuri T, Jyotaki M, Yasuo T, Horio N, Yasumatsu K, Sanematsu K, Shigemura N, Yamamoto T, Margolske RF, Ninomiya Y. Endocannabinoids selectively enhance sweet taste. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010, 107(2):935-9.
- 47. Carvalheira JB, Siloto RM, Ignacchitti I, Brenelli SL, Carvalho CR, Leite A, Velloso LA, Gontijo JA, Saad MJ. Insulin modulates leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Lett*. 2001 Jul 6; 500(3): 119-24.
- 48. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG and Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2010, 31 377-93.
- 49. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995, 269(5223) 543-6.
- 50. Kiess W, Petzold S, Töpfer M, Garten A, Blüher S, Kapellen T, Körner A, Kratzsch J. Adipocytes and adipose tissue. *Best Practice and Research Clinical*

- Endocrinology and Metabolism 2008; 22 135-53.
- 51. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505) 425-32.
 - 52. Barak N, Greenway FL, Fujioka K, Aronne LJ, Kushner RF. Effect of histaminergic manipulation on weight in obese adults: a randomized placebo controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1559-65.
 - 53. Silventoinen, K., Iacono, W. G., Krueger, R., & McGue, M. (2012). Genetic and environmental contributions to the association between anthropometric measures and IQ: a study of Minnesota twins at age 11 and 17. *Behavior Genetics*, 42(3), 393-401. <http://doi.org/10.1007/s10519-011-9521>.
 - 54. Wardle J, Carnell S, Haworth C, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment *Am J Clin Nutr* 2008 87: 2 398-404.
 - 55. Allison, D. B., Kaprio, J., Korkeila, M., Koskenvuo, M., Neale, M. C., & Hayakawa, K. (1996). The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 20(6), 501-506.
 - 56. Sørensen TI. The genetics of obesity. *Metabolism*. 1995; 44 (9 Suppl 3):4-6.
 - 57. Farooqi I, O'Rahilly S. Genetics of Obesity in Humans. *Endocr Rev*. 2006; 27(7):710-18
 - 58. van der Klaauw AA & Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell* 2015, 161(1), 119-132.
 - 59. Hinney A, Vogel CI y Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psy*. 2010 ;19(3):297-310.
 - 60. Das U. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition*. 2010; 26(5):459-73.
 - 61. Hinney A, Vogel C, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psy*. 2010; 19(3):297-310.
 - 62. Tejero M. Genética de la obesidad. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008; 65:441-50.
 - 63. Wheeler, E, Huang N, Bochukova EG Keogh JM, Lindsay S, Garg S & O'Rahilly S. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nature genetics* 2013, 45(5), 513-517.
 - 64. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T & O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *New England Journal of Medicine* 2003, 348(12), 1085-1095.
 - 65. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM & Dattani MT. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *New England Journal of Medicine* 2007, 356(3), 237-247.
 - 66. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönnner G, Müller TD & Schäfer H. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS one* 2007, 2(12), e1361.
 - 67. Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, Ganna A, Wheeler E, Feitosa MF & Esko T. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nature genetics* 2013, 45(5), 501-512.
 - 68. Zhao Z, Okusaga OO, Quevedo J, Soares JC & Teixeira AL. The potential association between obesity and bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders* 2016, 202, 120-123.
 - 69. Vera-Villarroel P, Piqueras JA, Kuhne W, Cuijpers P & van Straten A. Differences between men and women in self-reported body mass index and its relation to drug use. *Substance abuse treatment, prevention, and policy* 2014, 9(1), 1
 - 70. Samaan Z, Lee YK, Gerstein HC, Engert JC, Bosch J, Mohan V & Meyre D. Obesity genes and risk of major depressive disorder in a multiethnic population: a cross-sectional study. *The Journal of clinical psychiatry* 2015, 76(12), 1611-1618.
 - 71. Cantarero, A., Jimenez, E. Y., Myers, O. B., Scharmen, T., Kinyua, P., Tollestrup, K., & Pribis, P. Trends in Early Childhood Obesity in a Large, Urban School District in the Southwest from 2007 to 2014. *The FASEB Journal* 2016, 30(1 Supplement), 1154-10
 - 72. Bongaarts J & Sobotka T. A demographic explanation for the recent rise in European fertility. *Population and Development Review* 2012, 38(1), 83-120.
 - 73. Goldstein J, Kreyenfeld M, Jasilioniene A & Örsal DD. Fertility reactions to the "Great Recession" in Europe: Recent evidence from order-specific data. *Demographic Research* 2013, 29, 85-104.
 - 74. Ravussin Y, Xiao C, Gavrilova O & Reitman ML. Effect of intermittent cold exposure on brown fat activation, obesity, and energy homeostasis in mice. *PLoS One* 2014, 9(1), e85876.
 - 75. Luo S, Romero A, Adam TC, Hu HH, Monterosso J & Page KA. Abdominal fat is associated with a greater brain reward response to high-calorie food cues in hispanic women. *Obesity* 2013, 21(10), 2029-2036.
 - 76. Stoeckel L, Weller R, Cook E, Twieg D, Knowlton R, Cox J. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage* 2008; 41: 636-47.
 - 77. Goldstone A, Precht de Hernandez C, Muhammed K, et al. Increased desire for food when fasted is associated with increased fMRI activation in the ventral striatum, insula and amygdala. *ISMRM Proc* 2008; 100.
 - 78. Salem V & Dhillon WS. Imaging in endocrinology: The use of functional MRI to study the endocrinology of appetite. *European Journal of Endocrinology* 2015, 173(2), R59-R68.
 - 79. van Hout GCM, van Oudheusen I, van Heck GL. Literature review: psychological profile of the morbidly obese. *Obes Surg* 2004; 14: 579-88.
 - 80. Kessler RM. Obesity, Dopamine, and Reward Behaviors. *Acta Neuropsychiatrica* 2013, 25(05), 253-256.
 - 81. Dodds C M, O'Neill B, Beaver J, Makwana A, Bani M, Merlo-Pich E & Nathan PJ. Effect of the dopamine D 3 receptor antagonist GSK598809 on brain responses to rewarding food images in overweight and obese binge eaters. *Appetite* 2012, 59(1), 27-33.
 - 82. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H & Hasin DS. Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry* 2015, 72(8), 757-766.
 - 83. Barry D, Pietrzak RH, Petry NM. Gender differences in associations between body mass index and DSM-IV mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Ann Epidemiol*. 2008; 18: 458-466.
 - 84. Baumeister H, Härter M. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1155-1164.
 - 85. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*. 2008; 70: 288-297.
 - 86. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health*. 2000;90: 251-257.
 - 87. Magnusson PK, Rasmussen F, Lawlor DA, et al. Association of body mass index with suicide mortality: a prospective cohort study of more than one million men. *Am J Epidemiol*. 2006; 163:1-8.
 - 88. Carr D, Friedman MA. Is obesity stigmatizing? Body weight, perceived discrimination, and psychological well-being in the United States. *J Health Soc Behav*. 2005; 46: 244-259.
 - 89. DiGiacchino RF, Sargent RG, Topping M. Body dissatisfaction among White and African American male and female college students. *Eat Behav*. 2001; 2:39-50.
 - 90. Larsen JK, van Strien T, Eisinga R, Engels RC. Gender differences in the association between alexithymia and emotional eating in obese individuals. *J Psychosom Res*. 2006;60:237-243.
 - 91. Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. *Mol Psychiatry*. 2006;11:892-902.
 - 92. Barry D, Petry NM. Associations between body mass index and substance use disorders differ by gender: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addict Behav*. 2009;34:51-60.
 - 93. Warren M, Frost-Pineda K, Gold M. Body mass index and marijuana use. *J Addict Dis*. 2005; 24: 95-100
 - 94. McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ, et al. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1352-1357.
 - 95. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1444-1451.
 - 96. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001;357: 354-357.
 - 97. Barry D, Grilo C, Masheb R. Comparison of patients with bulimia nervosa, obese patients with binge eating disorder, and nonobese patients with binge eating disorder. *J Nerv Ment Dis* 2003; 191: 589-94.
 - 98. Koob GF & Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* 2016, 3(8), 760-773.
 - 99. Smith DG & Robbins TW. The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model. *Biological Psychiatry* 2013, 73(9), 804-810.
 - 100. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Wagner A & Bischoff-Grethe A. Does a shared neurobiology for foods and drugs of abuse contribute to extremes of food ingestion in anorexia and bulimia nervosa? *Biological Psychiatry* 2013, 73(9), 836-842.
 - 101. Maclean JC, Xu H, French MT & Ettner SL. Personality disorders and body weight. *Economics & Human Biology* 2014, 12, 153-171.
 - 102. Gaudio S & Dakanalis A. *Eat Weight Disord* (2017). <https://doi.org/10.1007/s40519-017-0463-0>.
 - 103. Tutuncu R, Gunay H, Balibey H & Abaslı D. Decreased leptin levels in antisocial personality disorder patients. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2013, 23(1), 72-6.

Dra. Estela Carranza VélezMédica especialista en psiquiatría.
Magíster en psiconeurofarmacología.Fecha de recepción: 27 de noviembre de 2017
Fecha de aceptación: 18 de enero de 2018

Neuroesteroides y blancos farmacológicos. Parte II

Resumen

En esta segunda parte se presentan aquellos psicofármacos que modulan la síntesis de neuroesteroides: los antidepresivos podrían estar implicados por dos mecanismos en el aumento de los neuroesteroides. Se exponen las actuales investigaciones sobre la molécula transportadora de colesterol (TSPO), paso limitante en la biosíntesis de neuroesteroides. Clozapina, principalmente, ha demostrado ser un modulador de este transportador incrementando los neuroesteroides cuyos efectos se expresarán en el sistema gabaérgico y glutamatérgico. Por último, se desarrollan las investigaciones con neuroesteroides sintéticos y su posible potencial terapéutico.

Palabras clave

Allopregnenolona (Allo) – Esteroides neuroactivos – Trastornos afectivos – Antidepresivos – Síntesis de neuroesteroides – Olanzapina – Clozapina – Proteína transportadora 18KDa (TSPO) – Etifoxina – Esteroides neuroactivos sintéticos.

Carranza Vélez, Estela. "Neuroesteroides y blancos farmacológicos. Parte II". *Psicofarmacología* 2018;109:23-30.

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

Introducción

Durante los últimos 15 años se ha implicado, como posible factor contribuyente en el desarrollo de la ansiedad y los estados depresivos, a la deficiente biosíntesis de neuroesteroides (NE) (Rupprecht et al., 2010; Shcule et al., 2011). Un buen número de ensayos clínicos demuestran que los esteroides neuroactivos, en particular la allopregnenolona (Allo), se encuentran disminuidos en suero/plasma y LCR. Esta disminución podría estar asociada a varios trastornos afectivos incluyendo: depresión mayor, trastornos de ansiedad, trastorno disfórico premenstrual, depresión posparto, estrés postraumático y síntomas negativos en la EZ (Schule et al., 2014). Estos resultados fundamentaron la hipótesis de que el descenso de los esteroides neuroactivos podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de los trastornos psiquiátricos mencionados. También podrían estar implicados en la fisiopatología de trastornos neurológicos

como la epilepsia, trastornos de aprendizaje, déficit de memoria como en la enfermedad de Alzheimer o la abstinencia de alcohol.

La hipótesis de la desregulación de los esteroides neuroactivos en los trastornos emocionales abrieron una variedad de nuevos objetivos para posibles tratamientos. Sin embargo, la administración directa de Allo tiene varios inconvenientes que limitan su uso terapéutico. Estos incluyen una vida media corta, una baja biodisponibilidad, una escasa solubilidad en medios acuosos (que limitan su administración oral), desarrollo de tolerancia, efectos secundarios tales como sedación (Porcu et al., 2015). La importancia de la Allo en la regulación de las emociones y su uso terapéutico en los trastornos psiquiátricos, no solo puede implicar mecanismos gabaérgicos sino también mejoraría en la neurogénesis, la mielinización y la neuroprotección. El estrés agudo produce un aumento en los niveles de Allo y modula

negativamente la activación del eje HPA, facilitando la recuperación de la homeostasis fisiológica (Schumacher et al., 2014).

Tomados en conjunto, múltiples agentes antidepresivos incluyendo: fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxaminay paroxetina (Uzunov et al., 1996), mirtazapina (Schule et al., 2014), fármacos antipsicóticos como la olanzapina y la clozapina (Marx et al., 2006), estabilizantes del ánimo como litio (Marx et al., 2006) y carbamazepina (Serra et al., 2000) han demostrado elevar los niveles de Allo cerebral. El incremento de Allo podría ser un importante mecanismo para los efectos psiquiátricos de estos fármacos (Schule et al., 2014).

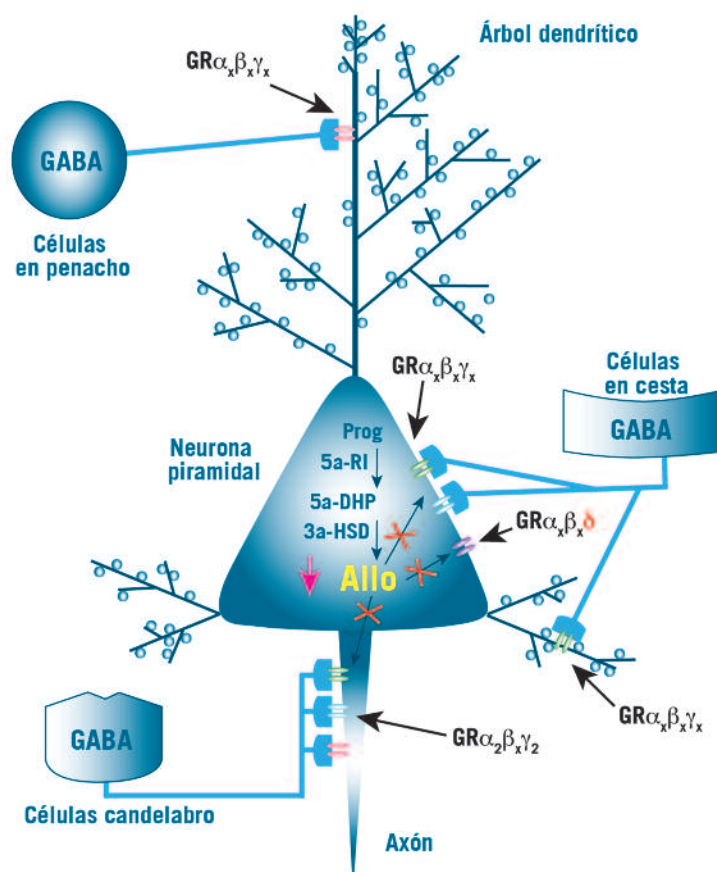
Antidepresivos y modulación de la síntesis de NE

Basados en evidencias de laboratorio, la fluoxetina (FXT) y la paroxetina (PXT) incrementan el contenido de Allo en las neuronas de varias áreas en las ratas (bulbo olfatorio corteza frontal, hipocampo, cuerpo estriado y cerebelo (Uzunov et al., 1996), por lo que se hipotetizó, que la normalización de

los niveles del NE, Allo en pacientes deprimidos o con estrés postraumático luego de la administración de los ISRS, aliviaban los síntomas de ansiedad y disforia en estos desórdenes psiquiátricos coincidentes con la fase lútea (Guidotti A. et al., 1998). Se midieron los niveles de NE Allo en el líquido cefalo raquídeo (LCR) de pacientes con desórdenes psiquiátricos, asumiendo que representaban un índice fiable de los niveles de Allo en el cerebro. Se halló que la concentración de Allo en el LCR de los sujetos controles era dos veces mayor que las mediciones obtenidas en el LCR de los pacientes deprimidos (Uzunova V, et al., 1998).

El impacto de las drogas antidepresivas sobre las enzimas claves de la neuroesteroidogénesis ha sido el foco de interés de varias investigaciones *in vitro* e *in vivo*. La enzima 5α -reductasa cataliza la reducción de progesterona en 5α -DHP que es una reacción irreversible en las células de mamíferos (Celotti et al., 1992; Karavolas y Hodges, 1990). La 5α -DHP es luego reducida a $3\alpha,5\alpha$ -THP (Allopregnenolona) por la

Figura 1



Circuito cortical simplificado que representa la acción de Allo sobre los receptores GABA expresados en el cuerpo, las dendritas y el axón de una neurona piramidal. La Allo se sintetiza en las neuronas piramidales por la acción de la 5α -reductasa tipo I y la 3α -HSD. Allo difunde (se indica $\rightarrow$) a través de las membranas celulares y modula la acción del GABA en los receptores sinápticos y extrasinápticos. $\downarrow$ Se refiere a la regulación en baja en las neuronas piramidales de ratas socialmente aisladas. X Denota una disminución de los niveles de Allo al llegar a los receptores GABA sináptica o extrasinápticos. $GR\alpha\beta\gamma\delta$, los receptores GABA extrasinápticos que expresan subunidades delta.

Tomado de Pinna et al., 2009.

3 α -HSD que controla la cantidad de ALLO en el cerebro.

Una posible hipótesis es que la FXT y su metabolito activo, la norfluoxetina corrigen el descenso de Allo en las ratas socialmente aisladas, a través de una acción directa sobre el camino metabólico de la enzima 5 α reductasa tipo I. Sin embargo, estudios *in vitro* usando enzima recombinante 5 α reductasa tipo I o 3 α -HSD, demostró que la FXT, PXT y también la sertralina en concentraciones de 50 μ M, no activaba la enzima 5 α reductasa. Contrariamente, estas drogas activan la enzima 3 α -HSD, reduciendo las concentraciones de Allo (Griffin y Mellon et al., 1999).

Cuando los resultados de los estudios *in vitro* se comparan con los realizados *in vivo* se hace evidente que la dosis de FXT o norfluoxetina administradas a las ratas en concentraciones que no exceden el rango nanomolar, ocasiona un rápido ascenso en los niveles de Allo (Pinna G. et al., 2006). En cambio, las dosis que alcancen las concentraciones $\approx$ M, no logran incrementar la disponibilidad de Allo. Además, la alta potencia y la estereo especificidad de la FXT y la nor fluoxetina en descender las conductas agresivas y normalizar las concentraciones de Allo en las ratas aisladas socialmente, apoya la idea de que estos componentes facilitan la acción de la enzima 5 α reductasa y de la 3 α -HSD por un mecanismo aún no identificado (Figura 1).

Es decir que en dosis insuficientes a las utilizadas para lograr la inhibición de la recaptación neuronal I (SERT) incrementan la biodisponibilidad de los esteroides neuroactivos gabaérgicos, por una vía independiente de la 5HT.

NE y litio

Muchos esteroides neuractivos demuestran tener acciones neurotróficas y neuroprotectoras, incluyendo protección contra la apoptosis a través de la proteína Bcl-2. Los NE y los esteroides neuractivos están alterados en el tejido *post mortem* de pacientes bipolares. La pregnenolona y la dihidroepiandrosterona están incrementadas de manera significativa en corteza cingulada posterior y corteza parietal de pacientes bipolares, mientras la Allo se encontraría en niveles inferiores en corteza parietal (Marx et al., 2006).

En un estudio realizado por el equipo de Marx (2008), con la hipótesis de que el litio y el valproato podrían elevar los NE, (hipótesis construida en estudios en ratones con *knock-out* de Bcl-2, en los que se detectaron aumentos compensatorios de los NE). Se determinaron los niveles de Allo y pregnenolona en la corteza frontal por CG/EM en ratas macho tratadas crónicamente con litio, valproato y vehículo. También se investigaron en ratones con *knockout* de Bcl-2. Se hallaron niveles elevados de Allo en las ratas tratadas con litio, pero no las tratadas con valproato. Los niveles de pregnenolona también tienden a ser más elevados con litio (Figura 2).

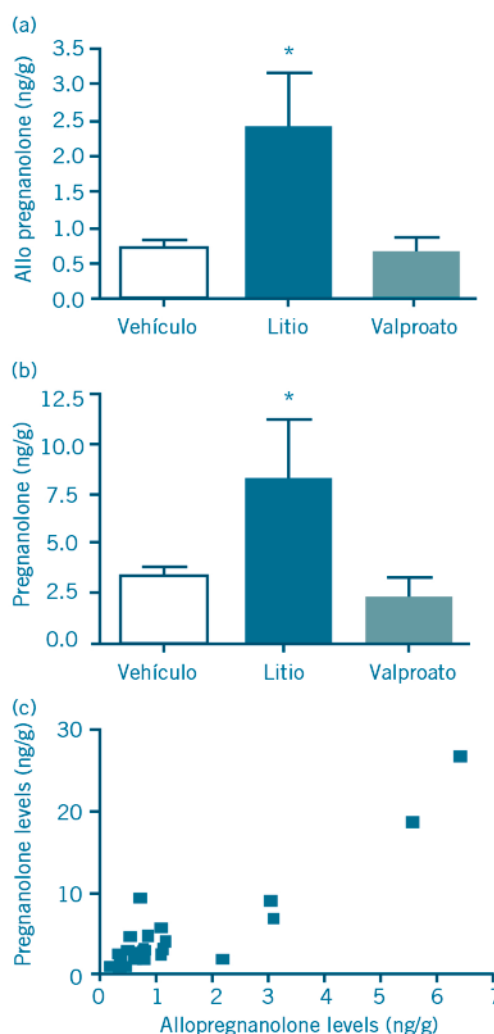
Olanzapina y clozapina incrementan el NE Allo

Estudios en roedores confirman que la administración de olanzapina y clozapina incrementa en modo “dosis dependiente” el NE Allo en la corteza cerebral de ratas, potencian-

do la función del receptor GABA (Barbaccia et al., 2001).

Por otro lado, Christine Marx (2003) replica los estudios en ratas con olanzapina, clozapina, haloperidol y risperidona, confirmando la elevación de los niveles de NE Allo en corteza cerebral de ratas luego de la administración de olanzapina y clozapina. En cambio, no se registraron modificaciones en la concentración de Allo con la administración de haloperidol y de risperidona. La información obtenida sugiere que la olanzapina como la clozapina modifica la actividad gabaérgica a través de la inducción de Allo y no por mecanismos sinápticos directos o indirectos, situación de relevancia farmacológica para los pacientes con esquizofrenia. La modulación

Figura 2



a) Los niveles de Allo se incrementaron de manera significativa en corteza frontal de ratas luego de la administración crónica de litio, en comparación al vehículo.

b) Los niveles de pregnenolona tienden a aumentar de manera significativa en corteza frontal de ratas luego de la administración crónica de litio, en comparación al vehículo. No se observan aumentos significativos en las ratas tratadas con valproato.

c) Los niveles de Allo se correlacionan positivamente con los niveles de pregnenolona en corteza frontal de rata.

Tomado de Marx et al., 2008.

gabaérgica podría formar parte de la optimización de la efectividad actual de los antipsicóticos, al menos como coadyuvantes de los tratamientos actuales si se lograran desarrollar fármacos cuyos blancos específicos fueran las enzimas involucradas en la metabolización de los esteroides.

Existen evidencias que sugieren que la Allo podría modular la neurotransmisión dopaminérgica, produciendo disminución de la liberación de dopamina en la corteza cerebral prefrontal y en el núcleo Accumbens (NAc) secundaria a estrés (Motzo et al., 1996). La aplicación intraventricular de Allo en ratas produce catalepsia y este efecto es revertido por antagonistas gabaérgicos y agonistas dopaminérgicos. La concentración de Allo puede ser relevante para el perfil de respuestas de la clozapina dado que incrementa el aprendizaje y memoria en roedores en concordancia con otros antipsicóticos de segunda generación (olanzapina) con similares resultados en las mediciones de respuestas cognitivas de los pacientes con EZ.

Hemos mencionado las acciones de los NE sobre la neurotransmisión glutamatérgica. El camino por el cual se produce esta optimización del tono glutamatérgico, el cual se encuentra en déficit en la EZ, se logra a través del proceso farmacocinético de la pregnenolona, toda vez que se metaboliza a los derivados sulfatados pregnenolona sulfato (PregS). Esta tendría efectos moduladores positivos en los sistemas glutamatérgicos a través de acciones sobre la familia de los receptores NMDA (Kostakis et al., 2013), generando LTP en regiones del hipocampo CA1 a través de la modulación NMDA.

Además de las acciones en los receptores NMDA, la PregS parece modular el sistema de neurotransmisión colinérgico. Su administración incrementa la liberación de acetilcolina en el hipocampo y corteza frontal de las ratas (Darnaudery et al., 2002). La PregS invierte el déficit producido por la retención de escopolamina (Vallée et al., 2003). La clozapina también aumenta la acetilcolina en el hipocampo de roedores y se ha hipotetizado que este efecto contribuye a la mejoría de la cognición en pacientes con EZ (Shirazi-Southall et al., 2002).

Moduladores de la proteína traslocadora 18kDa, TSPO

La TSPO es una estructura proteica de cinco dominios transmembrana situada en los sitios de contacto de la membrana mitocondrial interna y externa. La activación de la TSPO por ligandos sintéticos provoca efectos benéficos cognitivos, neuroprotectores, mecánicamente vinculados a la regulación de la función mitocondrial, incluyendo la importación del colesterol para la esteroidogénesis (Rupprecht et al., 2010).

Numerosos ligandos endógenos de la TSPO se han identificado, incluyendo el inhibidor de la unión del diazepam, fosfolipasa A2, y protoporfirin IX. Presentan la habilidad de estimular la importación del colesterol y aumentar la neurosteroidogénesis.

Estudios recientes que utilizan ratones con *knockout* de TSPO indican que la función en la esteroidogénesis puede

ser específica en cada tejido, y juega un rol crucial en la corteza suprarrenal, pero no en los testículos (Tu L.N., et al., 2014).

Los ligandos de la TSPO que estimulan la síntesis de los esteroides neuroactivos en el SNC aumentan la disponibilidad del colesterol a la enzima P450_{scc} en el interior de la mitocondria. Recordemos que este es el paso limitante para la síntesis de NE.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares. La depleción de esteroides neuroactivos relacionada con la edad es un factor de riesgo establecido para la enfermedad de Alzheimer. Los ligandos de la TSPO estimulan la síntesis de esteroides neuroactivos, ofrece un nuevo enfoque terapéutico dirigido al aprovechamiento de las acciones de protección de los esteroides neuroactivos para la prevención y/o tratamiento de esta enfermedad. Los ligandos de la TSPO se están investigando como marcadores neuroinflamatorios que pueden indicar enfermedad activa a nivel histopatológico (P. Porcu et al., 2016).

La proteína traslocadora TSPO forma parte de un complejo con la proteína voltaje dependiente del canal aniónico (VDAC) y la proteína transportadora del nucleótido adenina (ANT). Como ya dijimos la importación del colesterol a la mitocondria es el paso limitante para la síntesis de NE. La proteína tiene una región C terminal identificada como el sitio de unión al colesterol, que se ha propuesto para desempeñar un papel funcional en la mediación del transporte del colesterol a través del espacio intermembrana hidrófilo. Los estudios indican que la unión del ligando estabiliza la estructura terciaria de la TSPO para facilitar la importación del colesterol (Li F et al., 2015).

Además de la importación del colesterol, la TSPO también ha sido implicada en otras funciones mitocondriales importantes, como la respiración en la mitocondria y la síntesis de ATP, que podrían formar parte de las cualidades neuroprotectoras de los NE. Los ligandos de la TSPO han mostrado la capacidad de promover la regeneración neuronal, aumentar la supervivencia neuronal, reducir el daño oxidativo, inhibir la apoptosis, atenuar la gliosis y disminuir la acumulación de Aβ en modelos animales de lesión cerebral traumática (Rupprecht et al., 2010; Barron et al., 2013).

Los ligandos de la TSPO tienen importantes beneficios en los trastornos neuropsiquiátricos: ya hemos descrito sus efectos ansiolíticos, antidepresivos y de mejoría en la neurocognición atribuidos a la posibilidad de aumentar los niveles de Allo, progesterona y testosterona.

Por ejemplo, la etifoxina es una acetamida imidazopiridina que ha sido ensayada en estudio doble ciego controlado en pacientes con trastornos adaptativos ansiosos (Nguyen et al., 2006). Etifoxina fue comparable al lorazepam en su eficacia ansiolítica. Fue bien tolerado y menos pacientes del grupo de etifoxina experimentaron rebote de síntomas de ansiedad luego de suspender el tratamiento (Nguyen et al., 2006). Sin embargo, etifoxina no solo es un ligando de TSPO sino tam-

bién es un modulador directo del receptor GABAA. Por lo tanto, no está claro en qué medida los efectos están relacionados a la unión de TSPO.

El ligando XBD-173 es selectivo y de alta afinidad por la TSPO. Se investigó en voluntarios varones sanos utilizando el paradigma CCK-4 para ataques de pánico, en un estudio controlado doble ciego con placebo (Rupprecht et al., 2009), en grupos paralelos con alprazolam. Los grupos que recibieron la dosis más alta de XBD-173 y alprazolam tuvieron las mejores respuestas en la atenuación del pánico. Sin embargo, en contraste con el grupo que recibió alprazolam, los síntomas de abstinencia como inquietud y trastornos del sueño estuvieron casi ausentes en los voluntarios que tratados con XBD-173, lo que sugiere que podría tener efectos ansiolíticos

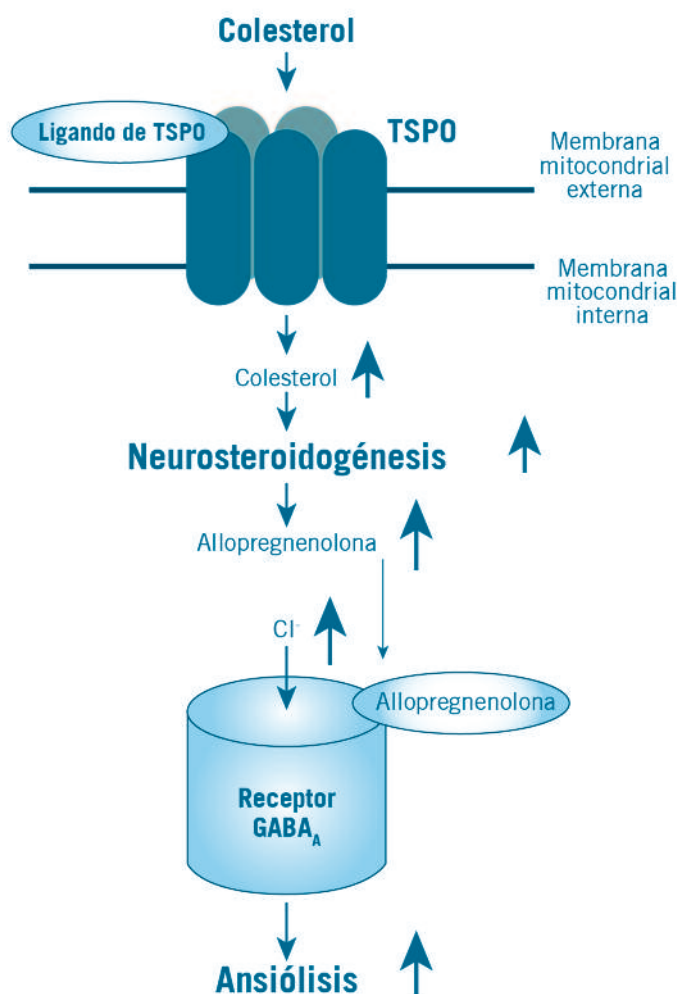
evitando los efectos secundarios observados en pacientes tratados con benzodiazepinas (Rupprecht et al., 2009).

Los NE se han definido por ejercer efectos cognitivos y conductuales beneficiosos, incluyéndose el mejoramiento del humor y la reducción de la ansiedad y la depresión. Lo anterior se acompañaría de la ausencia de sedación, tolerancia y síntomas de abstinencia (Rupprecht et al., 2010). Por lo tanto, los ligandos de la TSPO pueden ser útiles no solo para el tratamiento de los síntomas cognitivos, sino también para los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad de Alzheimer (Serra et al., 1999) (Figura 3).

Influencia de la clozapina sobre la 18kDa (TSPO)

Davinovich y colaboradores (2008) realizaron estudios en

Figura 3



El papel de la TSPO en la ansiólisis: La TSPO consiste en una secuencia de 169 aminoácidos dispuestos como una estructura helicoidal de cinco hélices transmembrana, ubicada en la membrana mitocondrial externa. TSPO promueve el transporte de colesterol a la membrana mitocondrial interna, el paso limitante de la velocidad de la neuroesteroidogénesis. Los ligandos de la TSPO incrementan el transporte de colesterol a la mitocondria.

los que se comprobó que la clozapina incrementa la actividad de la TSPO (18kDa translocator protein) en tejidos cerebrales de ratas, en especial en el hipocampo y el hipotálamo, no detectándose aumento en la corteza cerebral. También se observó aumento de TSPO en tejidos periféricos (adrenal y testículos). Los estudios con otros antipsicóticos no revelaron efectos comparables en la TSPO, a los hallados con clozapina.

La clozapina fue descubierta en 1960 y es considerada como prototipo

de la atipicidad de los antipsicóticos debido a la capacidad de ser efectiva tanto para los síntomas positivos como negativos y, en menor medida, en los cognitivos. En cuanto a los efectos adversos, posee una baja propensión de generar efectos extrapiramidales, elevación de la prolactina, y disquinesia tardía. Este antipsicótico posee mayor efectividad terapéutica, en contraste con otros antipsicóticos, para el tratamiento de la esquizofrenia *resistente*. Además, se ha demostrado que la clozapina reduce la tendencia a la suicidabilidad que presentan los pacientes EZ, revelando también su eficacia en el tratamiento de la depresión psicótica, por lo que se ratifican las acciones sobre las dimensiones negativas y tímicas (Meltzer, 2001).

También se ha demostrado que la clozapina tendría propiedades estabilizantes afectivas (Suppes et al., 1999). El mecanismo molecular que subyace a este perfil farmacológico permanece aún poco claro. Si bien se ha reportado, actúa como antagonista con baja afinidad de los receptores dopaminérgicos de la familia D_2 (D_2 , D_3 , y D_4) (aunque la afinidad por el D_2 es marcadamente inferior comparada con la que posee por el D_4) (Kapur y Seeman, 2001).

Otra importante característica es la alta afinidad sin actividad intrínseca por los receptores serotoninérgicos (5-HT) incluyendo el subtipo 5-HT_{2A} y 2C agonismo parcial por el receptor 5HT_{1A} y D_1 (Kapur et al., 1999). A lo anterior se le agrega el antagonismo muscarínico, noradrenérgico, e histaminérgico, responsables de los efectos adversos.

Se ha demostrado que el tratamiento agudo y crónico con clozapina incrementa los niveles de Allo en la corteza cerebral y en el cuerpo estriado de las ratas (Barbaccia et al., 2001; Marx et al., 2003).

Se confirma, entonces, que el incremento pronunciado de la unión TSOP es únicamente con el tratamiento con clozapina, *in vitro* e *in vivo*. Luego de suspender durante una semana la administración de clozapina, los niveles descendieron a los registrados pretratamiento. Además, los estudios de Davinovich revelan que *in vivo* el tratamiento crónico con clozapina disminuye los niveles séricos de glucocorticoides, pero no modifica los niveles de testosterona. Entonces, se podría hipotetizar que la disminución de glucocorticoides estaría vinculada al aumento de TSOP en glándula suprarrenal. En cambio, el aumento de TSPO en testículo no influencia los niveles de testosterona. En conclusión, el aumento de TSPO en el eje HPA podría influir en la modulación de la excitabilidad de las regiones bajo su influencia. Los efectos sistémicos en el eje HPA podrían corresponder a

la estimulación de la esteroidogénesis a nivel celular. Por ejemplo, la clozapina podría inducir la supresión de la activación del eje HPA a nivel central por la elevación de la Allo (Marx et al., 2003). La Allo inhibe la liberación de cortisol y disminuye los niveles de CRH y de ACTH en roedores, lo cual constituye otro camino no gabaérgico por medio del cual, disminuye las respuestas mal-adaptativas al estrés, mejorando la ansiedad y la impulsividad (Patchev et al., 1996).

En cambio, el aumento de TSPO en testículo no influencia los niveles de testosterona. En conclusión, el aumento de TSPO en el eje HPA, podría influir en la modulación de la excitabilidad de las regiones bajo su influencia. Los efectos sistémicos en el eje HPA podrían corresponder a la estimulación de la esteroidogénesis a nivel celular. Por ejemplo, la clozapina podría inducir la supresión de la activación del eje HPA a nivel central por la elevación de la Allo (Marx et al., 2003). La Allo inhibe la liberación de cortisol y disminuye los niveles de CRH y de ACTH en roedores, lo cual constituye otro camino no gabaérgico, por medio del cual, disminuye las respuestas mal-adaptativas al estrés, mejorando la ansiedad y la impulsividad (Patchev et al., 1996) (Figura 4).

Potencial terapéutico de los esteroides neuroactivos sintéticos

La progesterona, un esteroide neuroactivo, ha sido utilizada en pacientes que sufren epilepsia. Como ya fue explicado, los NE naturales como la Allo, tienen importantes dificultades farmacocinéticas. Los esteroides sintéticos que son moduladores alostéricos de los receptores GABAA actúan en sitios de unión que son distintos a las benzodiazepinas, están desprovistos de las acciones hormonales. Pueden representar un enfoque terapéutico alternativo.

Tres esteroides neuractivos sintéticos están bajo investigación en la actualidad con respecto a su potencial terapéutico.

- Ganaxolona es un análogo de la Allo, 3 β -metilad. En un estudio anterior, ganaxolona se demostró con capacidad de revertir el comportamiento por pentilentetrazol que es proconvulsivante. En las investigaciones actuales, ganaxolona se centra en su uso potencial en el tratamiento de la epilepsia y la migraña. Está en evaluación clínica para su utilización en espasmos infantiles y adultos con epilepsia resistente parcial (Luszczski, 2009).

- Alfaxolona, potencia la función gabaérgica con alta selectividad. Su uso es únicamente como anestésico en veterinaria. No cumple con los requisitos de droga ansiolítica sin efecto sedante.

- Minaxolona, solo se usa como anestésico en veterinaria y ha sido retirada de los ensayos clínicos por demostrar toxicidad en modelos de ratas (Schüle et al., 2011).

El objetivo actual es encontrar esteroides neuractivos sintéticos con efecto ansiolítico, que no generen sedación ni ataxia y que no generen tolerancia (Schüle et al., 2011).

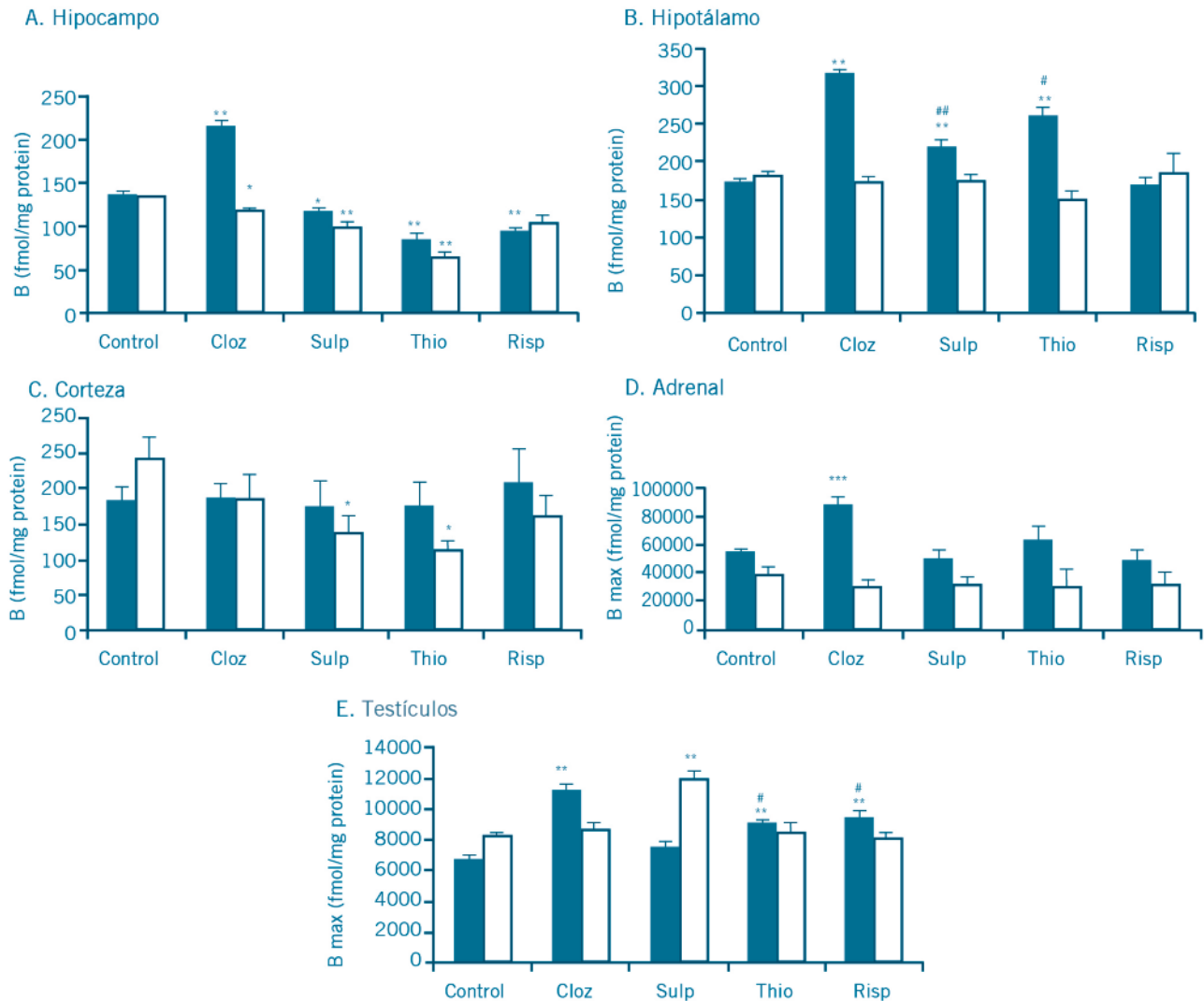
Conclusiones

Observaciones experimentales y clínicas apoyan la hipótesis de que las alteraciones neurobiológicas de los NE podrían estar relacionadas con la fisiopatología de los trastornos afectivos y enfermedades neurovegetativas.

Sobre la base de la evidencia acumulada, es posible concluir que los NE podrían desempeñar un papel relevante en

las manifestaciones de la respuesta al estrés, la depresión, la ansiedad y el déficit cognitivo en la EZ. Estos conocimientos subrayan la necesidad de desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para ayudar a superar las limitaciones de los fármacos antipsicóticos actuales, así como el funcionamiento y la calidad de vida de las personas afectadas.

Figura 4



Tras la administración crónica del antipsicótico, se evalúa la unión a la TSP0 en cerebro y tejidos periféricos esteroideogénicos. Las columnas azules representan los grupos sacrificados inmediatamente después del tratamiento. Las columnas blancas representan grupos sacrificados después de una semana de retiro.

A) En el hipocampo de los animales inyectados con clozapina, la unión a TSP0 fue significativamente alta, en relación a los animales controles. Mientras que la sulpirida, tioridazina y la risperidona causaron una disminución significativa en el ligando TSP0. Después de una semana libre de drogas, la unión a TSP0 se redujo en todos los grupos de tratamiento en comparación con el control.

B) En el hipotálamo, clozapina, sulpirida y tioridazina mostraron una unión aumentada a la TSP0, mientras que el aumento causado por la clozapina fue significativamente más alto comparado con el control.

C) En la corteza, el tratamiento farmacológico no produjo cambios significativos en TSP0 en ninguno de los grupos en comparación con el control. D) En la corteza adrenal, la clozapina aumentó significativamente la densidad de unión TSP0 en comparación con el control, mientras que otros tratamientos no tuvieron efecto.

E) En los testículos, clozapina, tioridazina, risperidona aumentaron la densidad de unión, mientras que el aumento causado por la clozapina fue significativamente mayor que los causados por otros tratamientos. Después de una semana de régimen libre de drogas, en el grupo tratado con sulpirida generó un incremento significativo de la densidad de unión de TSP0 en comparación con el control.

Bibliografía

- Barbaccia ML, Affricano D, Purdy RH, Maciocco E, Spiga F, Biggio G (2001). "Clozapine, but not haloperidol, increases brain concentrations of neuroactive steroids in the rat". *Neuropsychopharmacology* 25: 489-497.
- Baulieu, E.E., 1997. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog. Horm. Res.* 52, 1-32.
- Barron AM, Garcia-Segura LM, Caruso D, Jayaraman A, Lee JW, Melcangi RC, Pike CJ. Ligand for translocator protein reverses pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2013; 33: 8891-8897.
- Darnaudey M, Pallares M, Piazza PV, Le Moal M, Mayo W. The neurosteroid pregnenolone sulfate infused into the medial septum nucleus increases hippocampal acetylcholine and spatial memory in rats. *Brain Res* 2002;951 (2):237-42.
- Danovich L, Leo V, Svetlana L, Michal L, Shuster V, Weizman A, Gavish M, "The influence of clozapine treatment and other antipsychotics on the 18 kDa translocator protein, formerly named the peripheral-type benzodiazepine receptor, and steroid production" *European Neuropsychopharmacology* (2008) 18, 24-33.
- Flood JF, Morley JE, Roberts E. (1992) Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci*; 89(5):1567-71.
- Griffin LD, Mellon SH (1999) Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:13512-13517.
- Guidotti A, Costa E. Can the antidiaphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their ability to increase brain alpha, 5 alpha-tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) availability? *Biol Psychiatry* 1998; 44:865-87.
- Kapur, S., Seeman, P., 2001. Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 158, 360-369.
- Kapur, S., Zipursky, R.B., Remington, G., 1999. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 156, 286-293.
- Kostakis E, Smith C, Jang MK, Martin SC, Richards KG, Russek SJ. (2013). The neuroactive steroid pregnenolone sulfate stimulates trafficking of functional N-methyl-D-aspartate receptors to the cell surface via a noncanonical G-protein and Ca²⁺-dependent mechanism. *Mol Pharmacol*; 84:26.
- Li F, Liu J, Valls L, Hiser C, Ferguson-Miller S. Identification of a key cholesterol binding enhancement motif in translocator protein 18 kDa. *Biochemistry* 2015; 54: 1441-1443.
- Lisman JE, Coyle, Robert J. Green, Daniel C. Javitt Francine M. Benes, Stephan Heckers, and Anthony A. Grace, "Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia" *Trends Neurosci.* 2008 May ; 31(5): 234-242.
- Luszczki JJ (2009) Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep* 61:197-216.
- Marx CE, Duncan GE, Gilmore JH, Lieberman JA, Morrow AL (2000) Olanzapine increases allopregnanolone in the rat cerebral cortex. *Biol Psychiatry* 47:1000-1004.
- Marx CE, Shampine LJ, Duncan GE, VanDoren MJ, Grobin AC, Massing MW, Madison RD, Bradford DW, Butterfield MI, Lieberman JA, Morrow AL (2006a) Clozapine markedly elevates pregnenolone in rat hippocampus, cerebral cortex, and serum: candidate mechanism for superior efficacy? *Pharmacol Biochem Behav* 84: 598-608.
- Marx CE, Stevens RD, Shampine LJ, Uzunova V, Trost WT, Butterfield MI, Massing MW, Hamer RM, Morrow AL, Lieberman JA (2006c) Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics. *Neuropsychopharmacology* 31:1249-1263.
- Marx CE, Trost WT, Shampine LJ, Stevens RD, Hulette CM, Steffens DC, Ervin JF, Butterfield MI, Blazer DG, Massing MW, Lieberman JA (2006e) The neurosteroid allopregnanolone is reduced in prefrontal cortex in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 60:1287-1294.
- Marx CE, VanDoren MJ, Duncan GE, Lieberman JA, Morrow AL (2003) Olanzapine and clozapine increase the GABAergic neuroactive steroid allopregnanolone in rodents. *Neuropsychopharmacology* 28:1-13.
- Marx CE, Yuan P, Kilts JD, Madison RD, Shampine LJ, Manji H (2008) Neuroactive steroids, mood stabilizers, and neuroplasticity: alterations following lithium and changes in Bcl-2 knockout mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:547-552.
- Marx CE, Duncan GE, Gilmore JH, Lieberman JA, Morrow AL (2000). Olanzapine increases allopregnanolone in the rat cerebral cortex. *Biological psychiatry* 47: 1000-1004.
- Meltzer HY, McGurk SR. "The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia". *Schizophr Bull.* 1999;25(2):233-55. Review.
- Motzo C, Porceddu ML, Maira G, Flore G, Concas A, Dazzi L et al (1996). Inhibition of basal and stress-induced dopamine release in the cerebral cortex and nucleus accumbens of freely moving rats by the neurosteroid allopregnanolone. *J Psychopharmacol* 10: 266-272.
- Nguyen N, Fakra E, Pradel V, Jouve E, Alquier C, Le Guern ME, Micallef J, Blin O (2006) Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general.
- Papadopoulos V, Lecanu L. "Translocator protein (18 kDa) TSPO: an emerging therapeutic target in neurotrauma". *Exp Neurol* 2009; 219: 53-57.
- Pinna G, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses inactive on 5-HT reuptake. *Psychopharmacology* 2006; 186:362-372.
- Patchev VK, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OF (1994) The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone-induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 62:265-271.
- Patchev VK, Hassan AHS, Holsboer F, Almeida OFX (1996). The neurosteroid tetrahydroprogesterone attenuates the endocrine response to stress and exerts glucocorticoid-like effects on vasopressin gene transcription in the rat hypothalamus. *Neuropsychopharmacology* 15: 533-540.
- Porcu P, Barron AM, Frye CA, Walf AA, Yang SY, He XY, Morrow AL, Panzica GC, Melcangi RC. (2016). Neurosteroidogenesis Today: Novel Targets for Neuroactive Steroid Synthesis and Action and Their Relevance for Translational Research. *J Neuroendocrinol.* Feb; 28(2):12351.
- Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fan J, Akula N, Groyer G, Adams D, Schumacher M. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 971-988.
- Rupprecht R, Rammes G, Eser D, Baghai TC, Schule C, Nothdurfter C, Troxler T, Gentsch C, Kalkman HO, Chaperon F, Uzunov V, McAllister KH, Bertaina-Anglade V, La Rochelle CD, Tuerck D, Floesser A, Kiese B, Schumacher M, Landgraf R, Holsboer F, Kucher K. Translocator protein (18 kDa) as target for anxiolytics without benzodiazepine-like side effects. *Science* 2009; 325: 490-493.
- Schule, C., Eser, D., Baghai, T.C., Nothdurfter, C., Kessler, J.S., Rupprecht, R., 2011. Neuroactive steroids in affective disorders: target for novel antidepressant or anxiolytic drugs? *Neuroscience* 191, 55-77.
- Schule, C., Romeo, E., Uzunov, D.P., Eser, D., di Michele, F., Baghai, T.C., Pasini, A., Schwarz, M., Kempter, H., Rupprecht, R., 2006b. Influence of mirtazapine on plasma concentrations of neuroactive steroids in major depression and on 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Mol. Psychiatry* 11, 261-272.
- Schule C, Nothdurfter C, Rupprecht R. "The role of allopregnanolone in depression and anxiety". *Prog Neurobiol* 2014; 113: 79-87.
- Serra, M., Pisu, M.G., Littera, M., Papi, G., Sanna, E., Tuveri, F., Usala, L., Purdy, R.H., Biggio, G., 2000. Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA(A) receptor function in rat brain. *J. Neurochem.* 75, 732-740.
- Shirazi-Southall S, Rodriguez DE, Nomikos GG. Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(5):583-9.
- Suppes, T., Webb, A., Paul, B., Carmody, T., Kraemer, H., Rush, A.J., 1999. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am. J. Psychiatry* 156, 1164-1169.
- Tu LN, Morohaku K, Manna PR, Pelton SH, Butler WR, Stocco DM, Selvaraj V. Peripheral benzodiazepine receptor/translocator protein global knock-out mice are viable with no effects on steroid hormone biosynthesis. *J Biol Chem* 2014; 289: 27444-27454.
- Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmussen A, Uzunov DP, Costa E, Guidotti A. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 3239-3244.
- Uzunov DP, Cooper TB, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine-elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12599-12604.
- Vallée M, Shen W, Heinrichs SC, Zorumski CF, Covey DF, Koob GF, Purdy RH (2001) Steroid structure and pharmacological properties determine the anti-amnesic effects of pregnenolone sulphate in the passive avoidance task in rats. *Eur J Neurosci* 14:2003-2010.
- Vallée M, Neurosteroids and potential therapeutics: Focus on pregnenolone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (2015).
- Zimmer ER, Leuzy A, Benedet AL, Breitner J, Gauthier S, Rosa-Neto P. Tracking neuroinflammation in Alzheimer's disease: the role of positron emission tomography imaging. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 120.