

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 19 - N°115 - Marzo de 2019



psicofarmacología 115



Psicofarmacología

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

Artículos y revisiones

03 | De la emocionalidad a la anhedonia, nuevos aportes y targets farmacológicos

Dra. Alejandra Gómez

18 | Neurociencia y vejez

Dra. Alicia B Kabanchik

Objetivo de la publicación

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

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

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

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

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITOR EN JEFE PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Dra. Laura Sarubbo

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

SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

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

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

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brío María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martin J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Marcelo Mora

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto



SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. 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 Prof. Amalia Dellamea, Diseño DCV Leandro Otero.

Dra. Alejandra Gómez

Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Especialista en Psiquiatría (Ministerio Salud y Acción Social República Argentina).

Magister Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro).

Psicoanalista (Miembro Adherente Asociación Psicoanalítica Argentina).

Fecha de recepción: 10 de enero de 2019

Fecha de aceptación: 16 de marzo de 2019

De la emocionalidad a la anhedonia, nuevos aportes y *targets* farmacológicos

Resumen

La anhedonia (*falta de interés o placer en todas o casi todas las actividades*) es un síntoma presente en varias patologías psiquiátricas, siendo específico e ineludible en depresión mayor en donde es considerada una manifestación de difícil terapéutica. Su correlato neurobiológico, ligado al procesamiento emocional, se ha relacionado con modelos de dependencia a sustancias, abstinencia y *craving*, asociado al metabolismo de la dopamina. Las áreas del cerebro involucradas, son el núcleo accumbens, el área tegmental ventral (VTA), la hipófisis lateral, los outputs meso límbicos y mesolímbocorticales y el área lateral del hipotálamo (PAG). También con el exceso de actividad de la región ventral de la corteza prefrontal, la corteza prefrontal ventro medial y la corteza orbito frontal. Emociones y sentimientos son el punto de partida para comprender el funcionamiento anómalo expresado en pérdida de interés y placer. Junto al modelo neurobiológico, el modelo de redes aporta las bases fisiológicas para el discernimiento del procesamiento de información y representaciones mentales.

La hipótesis del *nexus* dorsal contribuye a comprender el funcionamiento de síntomas de diferente origen que co existen y manifiestan en forma conjunta: las alteraciones en la cognición, afectividad y autorreferencia. Nuevos *targets* terapéuticos se están investigando para mitigar la anhedonia en tanto síntoma resistente al abordaje psicofarmacológico. Se han descrito, en este trabajo, los hallazgos y mecanismos de acción de fármacos como ketamina, gama hidroxibutirato, amantadina, pramipexol, efectores nicotínicos y opioides que marcan hitos que iluminan el sendero del descubrimiento de nuevas moléculas terapéuticas.

Palabras clave

Anhedonia – Depresión – Resistencia – Redes – *Targets* terapéuticos.

Gómez Alejandra. "De la emocionalidad a la anhedonia, nuevos aportes y *targets* farmacológicos". *Psicofarmacología* 2019;115:3-17.

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

Introducción

La anhedonia es un indicador ineludible y central en la definición de depresión mayor, de acuerdo con los criterios del DSM 5 (1) y, específicamente en el subtipo melancólico (DSM5 Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales que la define como "*la falta de interés o placer en todas o casi todas las actividades*"). El diagnóstico diferencial es importante puesto que puede estar presente en otros trastornos como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo, en algunas enfermedades neurológicas y también como efecto secundario de algunos fármacos. Siendo de este modo, un indicador sintomático que ofrece pistas sobre otros enclaves diagnósticos ligados a modos de funcionamiento psíquico.

Su manifestación remite a dos subtipos, la llamada (2) *anhedonia motivacional*, que está referida al deseo por participar en actividades placenteras y la *anhedonia consumatoria*, que sería la incapacidad de disfrutar del cumplimiento de dichas actividades.

Este término creado hace aproximadamente cien años por

Theodore Armando Ribot (1839-1916) psicólogo y filósofo francés define, la "incapacidad de experimentar placer" (3, 4, 5). Su etimología viene a partir de Hedoné, espíritu femenino de la mitología griega, en asociación al deseo sexual, que significa placer. La palabra "*anhedonia*", pues, nomina su ausencia (del griego αν-: an= falta de y ηδονη: hedoné= "placer"). En términos más amplios alude a la incapacidad para experimentarlo (falta de reactividad a estímulos habitualmente placenteros) o la pérdida de interés o satisfacción (en casi todas las actividades que el sujeto realiza). La capacidad de placer es una cualidad que pivotea entre la emoción y el sentimiento. De modo que su ausencia, nomina una compleja encrucijada entre lo biológico, lo subjetivo, lo histórico y lo social.

En cuanto al correlato neurobiológico se la ha relacionado con los modelos que dan cuenta de la dependencia a sustancias, los síntomas de abstinencia y su búsqueda desesperada o *craving*, en función del metabolismo la dopamina, aunque no exclusivamente. Con áreas del cerebro asociadas a motivación y búsqueda como zonas claves, como el núcleo accumbens.

bens, la VTA (área tegmental ventral), *outputs* mesolímbicos y mesolímbocorticales y el área lateral del hipotálamo (PAG), el exceso de actividad de la región ventral de la corteza prefrontal, la corteza prefrontal ventromedial y la corteza orbito frontal.

Además de la dopamina, también se ponen en juego otros neuromoduladores, como el glutamato, opioides, neurotensinas y orexinas (2). M Treadway y DH Zald (2012) sostienen que la inespecificidad de la definición de la anhedonia está relacionada con la dificultad de diferenciar los aspectos consumatorios y motivacionales y que esto sería capital para diferenciar los sustratos neurobiológicos. Así la dopamina estaría fundamentalmente involucrada con la anhedonia consumatoria. También proponen no pensarla como un estado anímico fijo sino como un estado transitorio y complejo. Y plantean el término “anhedonia decisional” para mostrar cómo esta influye en la toma de decisiones. Esta situación tendría implicancias en la investigación, evaluación y tratamiento de este síntoma en los cuadros depresivos.

En este trabajo de tesis, me interesa desarrollar, los hallazgos actuales sobre las condiciones diagnósticas, expresiones clínicas y nuevas evidencias de su correlato neurobiológico. Propongo una hipótesis heurística, la intención de relevar y revisar nueva información publicada sobre este tema, su cualidad sintomática y las actualizaciones sobre la anhedonia como *target* farmacológico.

De este modo, mi investigación tiene por objetivo realizar una revisión conceptual que, a través del análisis documental, revise los últimos desarrollos sobre anhedonia y la actualización de publicaciones que den cuenta de estas controversias y complejidades. Las fuentes para dicha revisión son secundarias, es decir, artículos ya publicados en revistas con referato de relevancia internacional y reconocido valor científico en nuestra especialidad, indexadas en PubMed, Nature, Scielo entre otros.

Desarrollo

1. Emociones y sentimientos

Los afectos surgen como respuestas adaptativas al entorno, afloran desde nuestro organismo y cerebro y operan en combinación con éste. Motivan las acciones y acompañan los recuerdos. Van desde las emociones primarias hasta el sentimiento, entendido como un nivel más organizado que implica el acceso al pensamiento que nombra la emoción. Este comportamiento emocional es capital para el aprendizaje y toma de decisiones, de modo tal que la vida sin sentimientos sería superficial e deslucida, carecería de importancia y de razón. El procesamiento emocional se produce en forma progresiva en diferentes niveles de control dentro del sistema nervioso central. Sus correlatos neurobiológicos se articulan, entremezclados en una serie de redes neurales genéticamente determinadas, localizadas en las regiones subcorticales profundas por debajo de la neocorteza cerebral. Dichas regiones constituyen lo que se conoce como cerebro afectivo o emocional.

Las *emociones* son funciones cerebrales complejas (3). Son respuestas inconscientes e implícitas dadas a un estímulo, que producen reacciones corporales, respuestas periféricas autónomas, endocrinas y motoras. Estas respuestas están mediadas principalmente por la amígdala, con intervenciones de otras zonas subcorticales como el hipotálamo y el tronco

encefálico. Emergen a través de sistemas cerebrales provistos por la evolución, ya que la activación de algunos (búsqueda, deseo sexual, cuidado y juego) puede servir como “recompensa”, mientras que la de otros (ira, temor y ansiedad) puede servir como “castigo”. Podemos también adscribir las dentro de las categorías negativas (las más comúnmente estudiadas), tales como el odio y los miedos innatos y las positivas, como la diversión, la risa y la felicidad.

Ostrovky y Vélez (2013) en *Neurobiología de las emociones* (3) refieren las diferentes comprensiones científicas sobre este tema. Citan a Darwin (1809-1882) que sostiene que “los cambios en el cuerpo aparecen inmediatamente después de la percepción del acto emotivo y que, lo que sentimos al mismo tiempo que suceden los hechos, es la emoción”. Por esto que describió ocho emociones básicas: alegría, malestar psicológico (*distress*), interés, sorpresa, miedo, enojo/rabia, disgusto, y vergüenza que se observan tanto en humanos como en animales. Propuso que la expresión facial y el cuerpo son la expresión primaria del fenómeno emocional y, siendo estas innatas, pueden ir modificándose por la evolución facilitando de este modo la adaptación al ambiente y la supervivencia.

Mencionan a William James (1884) para quien una emoción, es solo una reacción fisiológica fundamentalmente en su acompañamiento sensorial.

Desde la vertiente filosófica citan a Aristóteles, quien planteaba que las emociones son una forma más o menos inteligente de concebir cierta situación dominada por un deseo. Es decir que sobreviene a una tensión entre la reacción fisiológica pura y cierta adaptación inteligente a esa situación, que no llega a lo puramente racional. Esa tensión no racionalizada, es lo que se entiende como emoción. Walter Canon confirma la relación entre la emoción y la percepción de estados viscerales. Los cambios fisiológicos que se producen en alguna de ellas contribuyen a la búsqueda de la homeostasis y bienestar.

Desde la Neurociencia cognitiva, mencionan a Damasio (1994) quien destaca la importancia de las emociones en la toma de decisiones y la define en términos neurobiológicos: lo esencial son los cambios corporales. Estos se dan en la combinatoria del proceso mental de evaluación a modo de respuesta. Según este autor, las mismas están dirigidas al cerebro y producen, de este modo cambios adicionales. Sería entonces las emociones una respuesta corporal producto de la evaluación cerebral, no son conscientes y están asociadas a estructuras arcaicas del cerebro.

Para Ledoux (6) son funciones del sistema nervioso y cumplen también el cometido de la supervivencia (1996). Son respuestas fisiológicas del cerebro que dan una especialización fisiológica y conductual, y en general son inconscientes.

Los procesos emocionales tienen atributos que incluyen expresión motora, aspectos sensoriales perceptuales, autonómicos, cognitivo-atencionales y afectivo-sentimentales. Para su clasificación podemos distinguir que provienen de un sistema motivacional apetitivo que se asocia con emociones agradables o positivas y un sistema aversivo o negativo, es decir que hay circuitos al servicio de la conservación y evitación de la destrucción.

Los sistemas emocionales, en los animales son, memorias evolutivas, que les permiten anticipar automáticamente amenazas a la vida, proporcionado también un sustrato para el

ulterior aprendizaje.

Los *sentimientos*, en cambio, son las lecturas de ese estado corporal que realizan las cortezas cerebrales. Son la nominación de un estado afectivo y el otorgamiento de sentido.

Jaak Panksepp (2011) (7) toma de Mc Lean un modelo tripartito de complejidades en cuanto a emociones y sentimientos. Distingue así los 1) **procesos-primarios**, resultado de la evolución “innatos” o “instintivos” (los sustratos neurales generalmente corresponden a los cerebros reptiliano y paleo mamífero de MacLean); los 2) **procesos-secundarios**, reflejan las capacidades cerebrales básicas de aprender mediante sensibilización-habituación, condicionamientos clásico y operante, representados en todos los niveles de organización cerebral), y 3) **procesos-terciarios**, incluyen todos aquellos procesos “reflexivos” del Cerebro Mente Superior en donde incluimos el pensamiento, reflexión, planificación e intencionalidad relacionadas con las funciones de aprendizaje general evolutivamente marcadas de nuestras expansiones neo corticales.

Así las funciones mentales que emergen más bien epigenéticamente y durante el desarrollo se basan mucho más en expansiones cerebrales más recientes, del cerebro rostral y lateral, en el neocórtex.

El cuadro 1 muestra los distintos niveles.

Mark Solms (2016) (8), articula estos conceptos sosteniendo que la clave de la conciencia afectiva está dada por la serie placer-displacer, que tiene una expresión motora que es la conducta de aproximación-alejamiento. Los sentimientos de placer-displacer son generados por estimulación la sustancia gris periacueductal (SGPA), estructura presente en animales vertebrados que se va complejizando con el incremento de la encefalización. Desde la SGPA hacia el cerebro límbico anterior, existen varios circuitos de motivaciones instintivas (son conocidos como los circuitos para “emociones de Jaak Panksepp (7)”. Estos son el (1) la recompensa consumatoria, (2) ataque de ira, (3) parálisis y huida (4) placer (5) cuidados,

(6) ansiedad de separación, (7) juego de lucha ((1) *consummatory reward*, (2) *angry attack* (3) *freezing and flight*, (4) *lust* (5) *nurturant care*, (6) *separation distress* (7) *rough-and-tumble play*). A este sistema de emociones básicas, se lo ha denominado científicamente con nombres en letras mayúsculas BÚSQUEDA, IRA, TEMOR, PLACER, CUIDADO, PANICO DE SEPARACION, JUEGO o ALEGRIA (*SEEKING, RAGE, FEAR, LUST, CARE, PANIC, PLAY*). Cada uno de estos circuitos, genera tanto las acciones estereotipadas como los sentimientos específicos y las motivaciones como la curiosidad, la sensualidad, el azoramiento, la ira, la ternura, la pena, la alegría.

En el cuadro 2 se puede observar una descripción general de zonas claves emocionales y sus correspondencias neuroanatómicas y neuroquímicas en las redes neurales de procesos primarios (7).

Estos sistemas operativos emocionales de proceso primario han sido identificados por la estimulación eléctrica localizada del cerebro (7) (Panksepp 2011). Según el autor esta lista no excluye otros, como diversos placeres o no placeres sensoriales pero a estos no los llama “emoción” “ya que son más subjetivos y no dependen de la interacción con el entorno.

Se proporciona a continuación algunos resúmenes específicos adicionales de cada sistema, también tomados de los desarrollos del autor.

El sistema de **búsqueda** (*seeking*) facilita todos los deseos apetitivos. En los animales permiten encontrar comida, en ellos se activan fácilmente este sistema cerebral, se “auto estimulan”. Este es el circuito de maneras compulsivas y adictivas. Este sistema es importante para todas las variedades de comportamientos adictivos que van desde el juego hasta el acaparamiento, junto a otros intermedios como redes compulsivas y la sexualidad. Este Sistema de Recompensas Cerebrales, no media el “gusto” de las recompensas sino más bien el “querer” de ellas. Es en gran medida, *un sistema de organización de acción*, que genera *comportamientos exploratorios* y deseos y aspiraciones. Con el aprendizaje, diversas formas de información cognitiva descienden a este sistema.

El sistema **rabia** (*rage*) se activa en los animales para proteger sus recursos. Se estimulan por la restricción corporal forzada o la percepción de amenaza de soporte vital. La excitación es aversiva y resalta las funciones del cerebro inferior. La sustancia gris periacueductal (PAG) del mesencéfalo, es esencial para los controles cerebrales intermedios, que emanan del hipotálamo y controles superiores, como la amígdala cortico medial.

El sistema **temor** (*fear*) organiza patrones naturales de comportamiento de escape y evitación de peligro, como la congelación y el vuelo, que permiten que los animales se mantengan fuera de peligro. Neurobiológicamente comprende circuitos desde el núcleo central de la amígdala, hipotálamo hasta el PAG del mesencéfalo. Se especula que interviene en diversos trastornos de ansiedad, de importancia psiquiátrica.

Del adecuado funcionamiento del sistema **placer** (*lust*), depende la reproducción. Los sistemas sexuales masculinos y femeninos se establecen desde temprano en el desarrollo, durante la infancia y se ponen en acción en la pubertad en

Cuadro 1

1. Procesos primarios, emociones, generadora de afectos primarios (sub-neo corticales).
i. Afectos sensoriales (desencadenamiento sensorial de sentimientos de placer displacer).
ii. Afectos homeostáticos (hambre, sed, vía interoceptores cuerpo cerebro).
iii. Afectos emocionales (sistemas de acción emocional, generando intenciones en acción).
2. Emociones de proceso secundario (aprendizaje vía ganglios basales)
i. Condicionamiento clásico.
ii. Condicionamiento instrumental y operante.
iii. Hábitos emocionales.
3. Afectos Terciarios y funciones corticales de “conciencia”
i. Funciones cognitivas ejecutivas: pensamiento y planificación comúnmente guiada por los afectos.
ii. Rumiasiones emocionales y regulaciones 8 neo córtex frontal medio).
iii “Libre albedrío” o “propósitos - toma de decisiones”. (Funciones ejecutivas fronto corticales).

Tomado de Panksepp (2011) (7) (traducido por la autora).

concordancia con los sistemas hormonales gonadales masculinos y femeninos. El aprendizaje y la cultura agregan capas de control y complejidad.

El sistema de **cuidado** (*care*) materno es fundamental para la supervivencia de las crías, y evitar así la extinción de las especies. El instinto maternal, está vigente en casi todas las especies de mamíferos (y aves también), aporta el apoyo intergeneracional necesario para que las especies se propaguen eficazmente a lo largo de generaciones. Esta función crítica de supervivencia está integrada en regiones antiguas del cerebro y proporciona la motivación para los vínculos sociales madre-hijo. Se activa en animales espontáneamente con los cambios hormonales de estrógenos periféricos, progesterona, prolactina y oxitocina cerebral.

Pánico o duelo (*separation*) es una respuesta usual en los niños indefensos cuando se pierden, este sentimiento negativo es la evidencia de los vínculos de apego entre la madre y el bebé. Este sistema está en un sistema cerebral que eventualmente puede precipitar la tristeza y la aflicción de los adultos ante el dolor de la separación. Las anatomías de este sistema parecen ser de gran importancia para trastornos psiquiátricos como la depresión, la excitación precipitada puede estar relacionada con los ataques de pánico también puede contribuir a los trastornos de la infancia, como el autismo.

El sistema del **juego** (*play*) revela en el juego social de ani-

males jóvenes un sistema emocional que permite explorar posibilidades sociales de modo alegre, facilita el desarrollo de amistades y la formación de alianzas sociales. La motivación de *play*, en los animales está marcada por sonidos que se parecen a la risa en nuestra especie *play* sobreviviría a la decorticación radical. Los niños que no pueden jugar puede que exhiban conductas más impulsivas (esto podría estar relacionado con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad). Como aporte a la psicofarmacología Panksepp revela que todos los medicamentos psicoestimulantes utilizados para tratar el TDAH reducen el carácter lúdico en los animales.

El estudio de las *emociones* intracerebrales (3, 4, 5) (definidas por características de circuitos cerebrales, y categorías de conductas “instintivas”) y los sentimientos cobran valor en psiquiatría por sus alteraciones en los distintos trastornos. Siendo la capacidad de sentir placer o motivación por las actividades realizadas una cualidad que pivotea entre la emoción y el sentimiento, su ausencia o la incapacidad de ser obtenida, es decir la *anhedonia* es un hito de capital importancia sintomática.

En este trabajo me focalizo en la anhedonia presente en los trastornos del ánimo, específicamente en la depresión. Teniendo en cuenta que los tratamientos estándares son poco exitosos para aliviarla o dicho de otro modo que la anhedonia es uno de los síntomas más difíciles de revertir y está asociada a depresiones resistentes.

Cuadro 2

Sistemas básicos emocionales	Áreas claves del cerebro	Neuromoduladores claves
Post-motivación general. BÚSQUEDA / Sistema de expectativas.	Núcleo <i>accumbens</i> - VTA Eferencias mesolímbicas y mesocorticales. Hipotálamo lateral - PAG.	DA (+), Glutamato (+), Opioides (+), neurotensinas (+), orexinas (+), muchos otros neuropéptidos.
IRA / Enojo.	Amígdala medial al núcleo del lecho de la estría terminal (BNST). Hipotálamo medial y perifornical a PAG.	Sustancia P (+), Ach (+), glutamato (+).
TEMOR / Ansiedad.	Amígdala central y lateral a hipotálamo medial y dorsal PAG.	Glutamato (+), DBI, CRF, CCK, alfa-MSH, NPY.
PLACER / Sexualidad.	Amígdala cortico media. Núcleo del lecho de la estría terminal (BNST). Hipotálamo pre óptico, VMH, PAG.	Esteroides (+), Vasopresina y oxitocina, LH-RH, CCK.
CUIDADO / Alimentación	Corteza cingulada anterior, BNST. Área pre óptica dorsomedial del tálamo, VTA, PAG.	Oxitocina (+), prolactina (+), dopamina (+), opioides (+/-).
PÁNICO / Separación	Corteza cingulada anterior, BNST y área pre óptica dorsomedial del tálamo, PAG.	Opioides (-), oxitocina (-), prolactina (-), CRF (+), glutamato (+).
JUEGO / Alegría	Diencefalo dorsomedial. Área perifacicular, PAG.	Opioides (+/-), glutamato (+), Ach (+), cannabinoides, TRH?

Tomado de Panksepp (2011) (7) (traducido por la autora).

2. El procesamiento emocional normal

Una breve descripción del procesamiento emocional normal será desarrollada para poder explicar luego los caminos anómalos que resultan de un aplanamiento de la emocionalidad, específicamente del placer como sucede en la anhedonia (9). Tomo como referencia el esquema general de este procesamiento que presenta el Dr. Sebastián Alvano (10) en *Avatares de la Clínica* (2004) y *Trastornos del Estado de Animo y ansiedad* (2016).

Se puede observar en el anterior esquema como la **amígdala** aparece como centro principal de aferencias y eferencias en el complejo sistema del procesamiento emocional.

Entre las *aferencias* observamos la llegada de información desde:

- el mundo externo a través de los órganos de órganos de los sentidos.
- y desde el interior del cuerpo (aferencias nociceptivas y viscerales).

Estas vías se dirigen luego hacia las cortezas sensoriales previo paso por el tálamo, estación de relevo y “filtro” de todas las conexiones con excepción de *las viscerales* que van directo a núcleos del tallo cerebral. En diferentes niveles, llegan las aferencias al bulbo, al núcleo del tracto solitario. A nivel bulboprotuberancial, al núcleo gigante celular; a nivel protuberancial: al locus coeruleus y de allí a la amígdala: por el fascículo telencefálico medial. Tampoco pasan por el tálamo *algunas vías olfatorias* que van directo a la corteza entorrinal y luego a la amígdala y las *señales del dolor* que

van de la médula a tálamo por diferentes vías. La vía espino mesencefálica que es el componente afectivo del dolor que va directo a cortezas.

Las *eferencias* de amígdala a las cortezas se realizan en tres niveles de proyección sucesivos:

- A las *cortezas sensoriales primarias*:

1. Somato sensorial circunvolución pos central, lóbulo parietal)
2. Visual (bordes de la cisura calcarina del lóbulo occipital)
3. Auditiva (circunvolución de Heschl en el lóbulo temporal)

- Luego a las *cortezas de asociación unimodal (que integran información de una sola modalidad sensorial)*

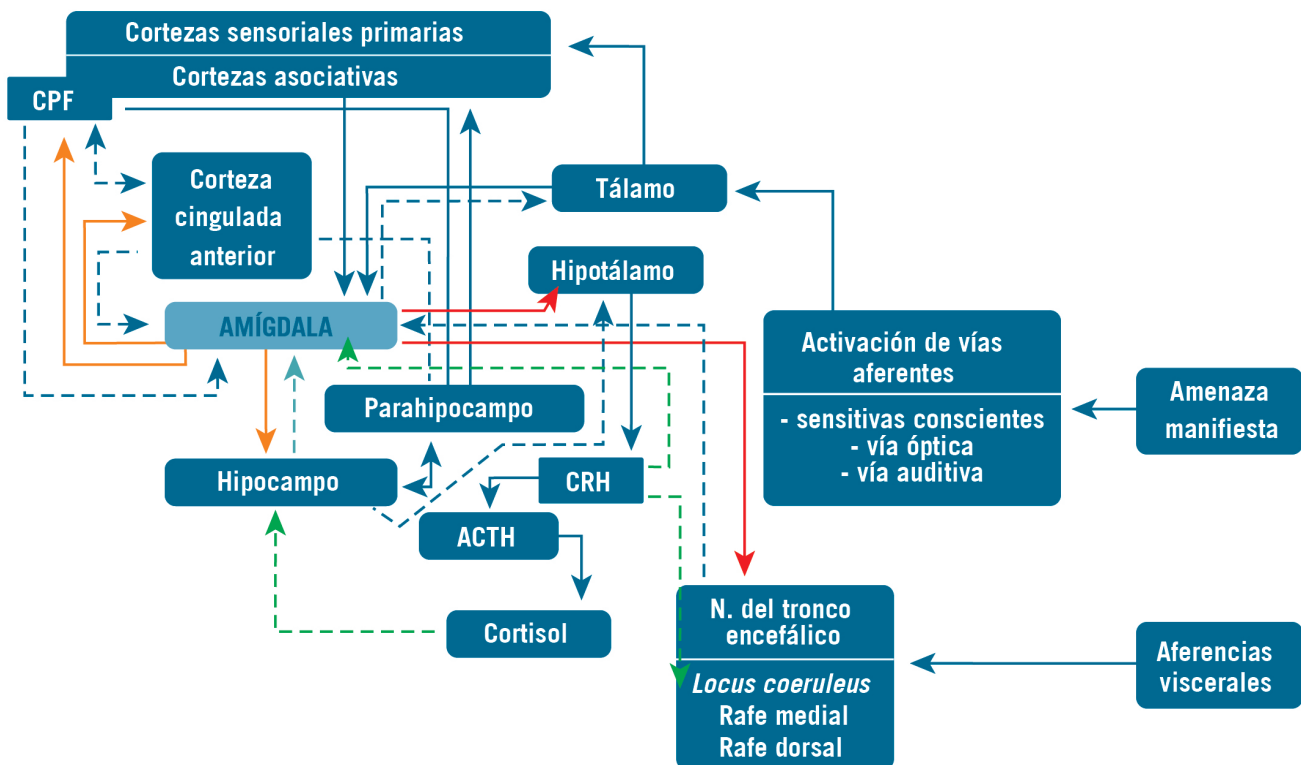
1. A la parte posterior del lóbulo parietal
2. A la zona infero lateral de lóbulo occipital y temporal.
3. A la circunvolución temporal superior

- Y desde esas localizaciones a las *cortezas de asociación multimodal (que integran información de más de una modalidad sensorial)*

1. Las áreas de asociación posterior (confluencia parieto-temporo-occipital)
2. Las áreas de asociación límbica (sistema límbico, cortezas peri y entorrinal)
3. Las áreas de asociación anterior (corteza prefrontal).

Y finalmente estas proyecciones se dirigen a áreas relacionadas con acción, expresión y experiencia de las emociones,

Figura 1



CPF: corteza prefrontal; CHR: factor liberador de corticotrofina; ACTH: corticotrofina.

Tomado de Alvano. Avatares de la clínica (2004).

en proyecciones recíprocas con la **amígdala**.

Este **complejo nuclear amigdalino** recibe también aferencias desde el tálamo a través de dos vías: una *directa*, rápida y encargada de respuestas emocionales primitivas (respuesta al miedo, latencia corta, peligro inminente) pudiendo dar una respuesta somática sin evaluación consiente, y otra *indirecta* es decir que pasa antes por la corteza, es más lenta en su conducción.

La **amígdala** que es anatómicamente, una formación bilateral situada en la parte media y anterior del lóbulo temporal, y tiene, como se ha referido, la característica de centralizar y coordinar las áreas conectadas al procesamiento emocional. Posee dos núcleos celulares con diferentes funciones: *c medial* (con un núcleo central –CEA– y otro medial –MEA–) y otro *baso lateral* (que posee un núcleo basal, medial y accesorio).

La información sensorial llega primero al *baso lateral* y luego al *córtico medial central* (CEA) y desde allí salen eferencias a través de la *estría terminal* y de la *vía amigdalofuga ventral* conformando un grupo celular conjunto “extendido” (con similitudes anatómicas, histológicas e histoquímicas), que comprende el junto a la ya mencionada amígdala media central al *núcleo del lecho de la estría terminal* BNST (relacionado con el miedo sostenido y la ansiedad, posee receptores CRH) a la sustancia innominada sublenticular y una zona del núcleo accumbens (NAc).

Este complejo recibe fibras desde corteza límbica, hipocampo y amígdala baso lateral, mesencéfalo e hipotálamo lateral y proyecta a globo pálido ventral, área tegmen tal ventral (ATV), al hipotálamo lateral y tronco.

De modo que esta llamada “*amígdala extendida*” queda implicada neurobiológicamente con como el correlato de distintas emociones, como el stress y el consumo.

Desde el CEA *amigdalino* salen eferencias a distintos núcleos del tallo cerebral del procesamiento emocional:

- *Bulbo*: núcleo dorsal del vago y ambiguo: activación parasimpática (respuesta de parálisis ante el miedo).

- *Protuberancia*: núcleo motor del facial y trigémino: expresiones faciales del miedo núcleo reticular caudal y locus coeruleus: alarma y vigilancia.

- *Mesencéfalo*: al área tegmental ventral (ATV) por aumento de DA; núcleo tegmental dorso lateral por aumento Ach (aumento del estado de vigilia, núcleo para braquial, hiperventilación).

El **núcleo accumbens** (NAc), mediante la DA liberada en él, cumple un importante papel en la motivación de la conducta.

La mayor parte de sus células son gabaérgicas que reciben proyecciones glutamatergicas y dopaminérgicas, los axones dopa vienen del ATV, vía mesolímbica. La DA interactúa con vías glutamatergicas que llevan información hacia corteza, amígdala, e hipocampo se forma así la *vía mesolímbica*. El hipocampo envía vías glutamatergicas hacia la corteza prefrontal y esta última envía al NAc y ATV, relacionando la liberación de DA con aprendizaje y memoria, según la hipótesis de Carlsson: la liberación de DA en el NAc abre filtro talámico para la llegada de impresiones sensoriales a la corteza.

Cuando un estímulo nuevo ya sea interno o externo produce la liberación fásica de DA del ATV al NAc, captura atención, y va transformándose en la motivación de una acción que irá en busca de una recompensa.

El NAc (que forma parte del estriado ventral), censa el contexto externo y el estado (según sus aferencias) emocional interno, integra la información y da una señal para que sea significada como la motivación para una respuesta.

El NAc está además relacionado, por el funcionamiento en dos partes, *cubierta y núcleo*, con el Estriado ventral y dorsal y funciona como transición límbico motora transformando la emoción en respuesta.

La *cubierta del Nac* (Shell) está asociada con *influencia motivacional primaria de la conducta*, es decir significa el estímulo (recibe aferencias de amígdala, hipocampo, corteza límbica).

El *centro del NAc* (C) es funcionalmente *extensión de estriado dorsal* (putamen y parte de la cabeza del caudado) y se relaciona con el *procesamiento motor extra piramidal* (recibe aferencias de corteza pre dorso lateral CPDL, cortezas motoras).

Forman parte del circuito córtico-estriado-pálido tálamo cortical encargado de supervisar los movimientos ejecutados por la vía piramidal en la corteza motora primaria.

Se forman así dos vías, directa e indirecta que producen facilitación o inhibición de movimiento.

El **hipotálamo** participa en la respuesta a la respuesta al stress a través del área hipotalámica lateral y núcleo paraventricular (NPV).

La primera (area hipotalámica lateral), participa en la activación simpática, estrés agudo, lucha o escape liberación adrenalina y noradrenalina primero y activación de eje HPA con liberación de cortisol a posterior.

El núcleo para ventricular (NPV) libera CRH, activa el eje HPA que libera ACTH y glucocorticoides en la corteza suprarrenal. El cortisol liberado tiene al principio una función reparadora de la fase aguda pero si se sostiene tiene efecto perjudicial: inhibición retroactiva del eje HPA: niveles altos de GC, *down regulation* de receptores hipocámpales de corticoides (MR y GR) y mayor aumento de GC.

Las Cortezas

La amígdala además de coordinar las áreas del procesamiento emocional del tallo cerebral, recibe y envía proyecciones a las cortezas. En esas áreas corticales encargadas del procesamiento consciente se origina la *toma de conciencia de la emocionalidad*, formando la expresión consiente que conocemos como *sentimiento*.

Las zonas anatómicas y funcionales involucradas en este proceso son el **hipocampo**, la **ínsula**, la **corteza prefrontal**.

- El **hipocampo**, está relacionado con el procesamiento de situación y contexto en el que el miedo es despertado, dando una respuesta adecuada a la situación ya sea verdadera o imaginaria. Participa también en la memoria declarativa.

- La **ínsula**, interviene en las conductas aversivas al gusto y participa en circuitos de miedo condicionado.

la recompensa, como amígdala y núcleo accumbens (NAc), dando un procesamiento anómalo de la emoción tanto de los acontecimientos gratificantes como aversivos. También empeora la regulación de la respuesta al estrés, a los estímulos emocionantes (amígdala) que se traduce en las manifestaciones emocionales, cognitivas y autonómicas de dicho trastorno.

Young, Chen y colaboradores (2016) (11) postulan que *la anhedonia y la angustia general muestran una conectividad ventromedial disociada de la corteza prefrontal en el trastorno depresivo mayor* (TDM). Demuestran que la anhedonia en TDM se asocia con déficits específicos del contexto en la conectividad de CPFVM con el sistema de recompensa mesolímbico cuando se encuentran con estímulos placenteros, en lugar de un déficit estático en la conectividad intrínseca del estado de reposo. Así en la depresión aumenta la actividad de la amígdala y disminuye la respuesta del NAc.

La Figura 2 (10) ilustra los mecanismos que facilitan la anhedonia en el NAc.

En depresión, un factor *stressogéno* puede aumentar los niveles de liberación de DA del ATV al NAc, el stress crónico en cambio produce una adaptación de esta vía de larga duración con una disminución de la respuesta del NAc frente a nuevos estímulos, lo que clínicamente produce anhedonia (Nestler 2006, citado por Alvano 2016). Se incrementa así la producción de dinorfina en el NAc (aumenta la expresión del gen que la codifica), activando un receptor K opioide (colateral recurrente) disminuyendo la Da en el NAc. Se libera también BDNF, actividad dependiente sintetizado en la glía con efecto “pro-depresivo”. El principal responsable de la anhedonia en el NAc sería un Pro BDNF. Contribuye también a la anhedonia una proyección excitatoria indirecta del hipocampo al ATV, que altera la frecuencia de disparo de las células dopaminérgicas (DA) del ATV.

La *habénula lateral*, es otro de los enclaves neurobiológicos importantes en la regulación emocional. Conformar junto a la glándula pineal el epítalamo. Está situada en el extremo dorsomedial del tálamo, en el diencefalo. Anatomofuncionalmente está dividida en dos sectores: la habénula medial (Mhb) y la habénula lateral (Lhb). Sus conexiones son: hacia y desde la glándula pineal (es decir, de modo recíproco) y aferencias al sistema límbico y ganglios basales (por la estría medularis). Sus eferencias, se dan a través del fascículo retroflexo, que la conectan con el cerebro medio dopaminérgico: VTA y sustancia nigra pars compacta. Ambas áreas de la habénula, la Mhb y la Lhb controlan por sus eferencias la liberación de serotonina en los núcleos del rafe medio (MRN) y dorsal (DRN). De modo que esta estructura actuaría como “llave” en la regulación de las emociones (y actividad motora) conectando el cerebro anterior con el cerebro medio.

Las vías dopaminérgicas de la habénula se encuentran hiperactivas en casos de depresión mayor (estudios comprobados con PET y fMRI), o cuando hay malas expectativas o desesperanza (12).

El Dr. Zieher (12) también menciona la importancia del rol de la habénula lateral como target terapéutico. Se descubre

que la sobreexpresión de B C a MKII produjo conductas de tipo depresivo (desesperanza y anhedonia) y al reducir los niveles de la quina se redujo dicha conducta. En la corteza esta hiperactividad está mediada por receptores de glutamato tipo 1 (GluR 1) AMPA vía VTA. La hiperactividad de la HB es reducida por Ketamina, antidepresivo de rápida acción y del núcleo entopeduncular (EP) con neurotransmisión conjunta GABA/GLU. En animales de experimentación el balance GABA/GLU disminuye en depresión y se incrementa como respuesta al tratamiento con un ISRS el citalopram. Es este particular liberación conjunta gaba7 glu lo que le confiere a esta región un ROL específico y los cambios en este cociente puede ser un blanco farmacológico terapéutico. Y la hiperactividad de la Lhb medida por neuroimágenes se propone como un biomarcador del trastorno depresivo.

M. Treadway y D. Zald (2012) (2) sostienen que la inespecificidad de la definición de la anhedonia está relacionada con la dificultad de disociar los aspectos consumatorios y motivacionales y que esto sería capital para diferenciar sustratos neurobiológicos. Presentan el término “*anhedonia decisional*” para abordar la influencia de la anhedonia en la toma de decisiones de recompensa. Y sostienen que esta modificación en la definición es útil para la investigación, evaluación y tratamiento del trastorno depresivo mayor. Sostienen que los modelos que postulan el déficit de DA, explicarían lo relacionado con las emociones de aproximación, y que hay diferencias individuales en cuanto a la búsqueda. Según estos autores, desde la psicopatología, hay publicaciones como las del psiquiatra Donald Klein (1987) que describen que muchos pacientes con depresión y anhedonia pueden disfrutar de recompensas disponibles pero se lamentaban de no sentir deseo de ir en su búsqueda.

La recompensa (el “wanting”) implica los circuitos nigroestriales dopaminérgicos. Ubicadas dentro de la pars compacta de la sustancia negra (SNpc) y VTA, las neuronas DA dan lugar a tres vías ascendentes: las vías nigroestriales, mesolímbica y mesocortical, como se muestra en la figura 1. La vía nigroestriales que termina en el caudado dorsal y el putamen está fuertemente implicado en el control motor y el aprendizaje de hábitos. La vía mesolímbica termina en el cuerpo estriado ventral (incluido el NAc), la amígdala y el hipocampo, y está más estrechamente asociada con el aprendizaje asociativo, la motivación de recompensa y el refuerzo. La vía mesocortical se proyecta a las regiones corticales, incluida la inervación densa de la CCA, con terminales adicionales en la corteza frontal orbital, la corteza prefrontal medial y la ínsula. Esta tercera vía está fuertemente asociada con la memoria de trabajo, la atención y el control inhibitorio.

En este artículo sostienen que en la anhedonia motivacional, la función DA también puede explicar por qué los medicamentos antidepresivos 5HT y / o NE no abordan adecuadamente este síntoma. Citan los trabajos de Dunlop y Nemeroff, 2007 y Shelton y Tomarken, 2001. Sin embargo, como Dunlop y Nemeroff han observado, el retraso temporal bien documentado entre la inhibición de la recaptación y los efectos clínicos

sugiere que la acción terapéutica de estos fármacos puede implicar mecanismos posteriores, incluidas alteraciones en la función DA. Señalan que estos medicamentos pueden ser más eficaces en el tratamiento de los aspectos ansiogénicos de la depresión.

Recomiendan en términos de tratamientos farmacológicos para personas que experimentan anhedonia motivacional aquellos que intervienen en el metabolismo de la DA. Incluyen a los psicoestimulantes (dextroanfetamina, el metilfenidato y el modafinilo) agonistas DA tales como bromocriptina, ropinirol y pramipexol y al inhibidor de la recaptación NE / DA como el bupropion. El pramipexol también ha demostrado ser exitoso en el tratamiento de síntomas anhedónicos y depresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

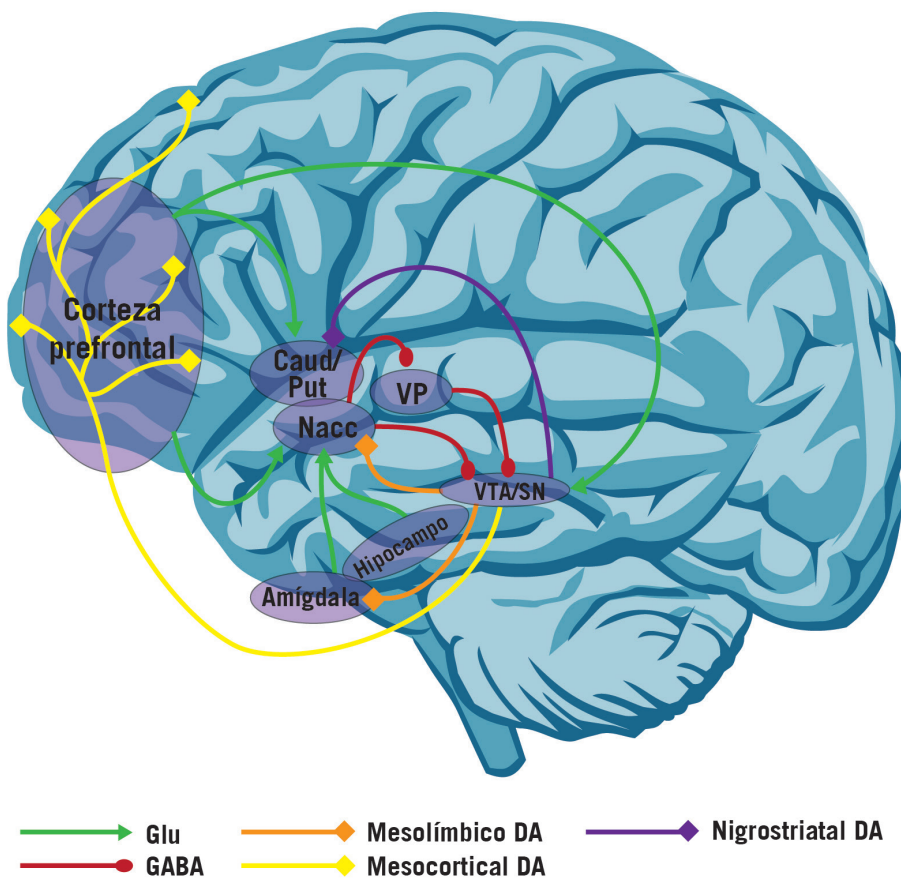
Con respecto a la anhedonia consumatoria, con base en modelos preclínicos, sostienen que los déficits en la toma de decisiones de costo / beneficio pueden ser consecuencia de deficiencias funcionales en una red compuesta por NA, ACC, amígdala y DA mesolímbica, cada una de las cuales ha demostrado ser necesaria para esto. En la figura 420, se muestra que el bloqueo del receptor D1 dentro del ACC también produce efectos similares en el comportamiento de elección, sugiriendo que el ACC está principalmente involucrado en la

evaluación de los costos y beneficios de un conjunto dado de opciones. Citan trabajos de Croxson *et al.* (2009), Knutson *et al.* (2005), Rushworth y Behrens (2008), Talmi *et al.* (2009), a l respecto. También nombran la evidencia de participación clave de los opioides endógenos en las respuestas del placer. Refieren que en investigación en animales se ha subrayado la participación del *pallidum* ventral en la experiencia del placer subjetivo según trabajos de Pecina *et al.*, 2006. Y por lo tanto se especula que la disfunción del *pallidum* ventral podría ser un mecanismo clave en la expresión clínica de la anhedonia consumatoria.

Por las fuertes proyecciones de la Nac hacia el pálido ventral, una disfunción severa en el Nac (DA) podría causar un impacto secundario en el pálido ventral, lo que llevaría a la presentación de anhedonia combinada, es decir con la disfunción de ambas regiones.

Nombran también evidencia que sugiere que la depresión puede estar asociada con una función reducida del glutamato en las regiones prefrontales, incluido el ACC según trabajos de Hasler *et al.* (2007), especialmente en individuos con síntomas anhedónicos según Walter *et al.* (2009) y que estas proyecciones Glu de CCA al Nac en los animales demuestran ser importantes en la toma de decisiones.

Figura 3



Recompensa *wanting*: dopamina y circuitos de striatal.

Ilustración esquemática de las vías de proyección de dopamina y los circuitos que regulan la liberación de DA en el cerebro humano. Las tasas de activación DA se mantienen a niveles tónicos, en parte debido a la activación inhibitoria en estado estacionario desde el pálido ventral. Proyecciones excitadoras del proyecto de la corteza prefrontal, sinapsis de la amígdala y el hipocampo en los blancos estriatales, incluido el núcleo accumbens. El núcleo accumbens envía proyecciones GABAérgicas al pallidum ventral, suprimiendo la inhibición de VP de VTA, facilitando así la descarga de ráfagas fásica de las neuronas DA de VTA. Nota: La ubicación de las etiquetas de estructura es aproximada.

Amyg = mígdala; Caud = Caudado; DA = Dopamina; GABA = proyecciones GABAérgicas; Glu = proyecciones glutamatérgicas; Hipp = hipocampo; Nacc = nucleus accumbens; Put = Putamen; SN = sustancia negra; VP = pallidum ventral; VTA = área tegmental ventral.

Modificado de Michael T. Treadway y David H. Zald (2012) (2).

La Figura 4A muestra el modelo de red neuronal de toma de decisiones basadas en el esfuerzo normativo (A) (2).

Algunos autores sostienen que se pueden obtener algunos datos neuroanatómicos como el volumen del estriado, para predecir la vulnerabilidad y gravedad de la anhedonia en pacientes adolescentes. Randy P Auerbach, Angela Pisoni (2017) (13) publican que la predicción neuroanatómica de anhedonia en adolescentes, sería posible ya que una investigación en adultos había confirmado que pacientes con este síntoma poseían una reducción del volumen del estriado dorsal. En este estudio publicado los autores investigaron si el volumen del estriado podía predecir la gravedad de anhedonia en adolescentes. Concluyeron que, en efecto, un volumen más pequeño en las regiones estriatales implicadas críticamente en el procesamiento de la recompensa se asocian con síntomas anhedónicos actuales y futuros entre las mujeres jóvenes sanas. Estas características anatómicas pueden conferir vulnerabilidad a anhedonia y, por lo tanto, pueden informar la identificación temprana de individuos en alto riesgo de enfermedad mental.

El Profesor Dr. Zieher aportó para este trabajo (2018, comunicación personal) las ideas de una publicación de Husáin Masud 1* and Roiser Jonathan P. 2, (2018) (14) quienes proponen un enfoque transdiagnóstico para la apatía y la anhedonia, ambas sintomatologías comunes en diversos cuadros clínicos. Plantean mecanismos neurobiológicos comunes en ambos síntomas. Formulan que en las enfermedades neurológicas se presenta más frecuentemente apatía (amotivación) definida como una disminución de la motivación para el desarrollo físico y cognitivo o actividad emocional. Mientras que en las psiquiátricas la amotivación está más relacionada con el contexto de anhedonia encuadrada en los términos de Ribot, es decir como incapacidad para experimentar placer. Las ideas desarrolladas en este artículo confluyen y concuerdan con las desarrolladas por Michael T. Treadway y David H. Zald (2012) (2) en relación a los aspectos consumatorios y motivacionales de la anhedonia. Y también plantean como objetivo final utilizar estas investigaciones para desarrollar tratamientos personalizados, tanto farmacológicos como psicológicos para pacientes que sufren estos debilitantes síntomas.

4. Organización de redes cerebrales

La comprensión del procesamiento de información de las redes cerebrales en su alta complejidad nos aporta otro modelo para comprender el funcionamiento normal y la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos en general y específicamente en el punto que nos ocupa que es la anhedonia en la depresión. Se tiene en cuenta que el Sistema Nervioso Central es un sistema complejo (funciona en serie y en paralelo, lo que puede homologarse con un funcionamiento en sistema de redes), es dinámico (posee la capacidad de metaplasticidad) y es abierto (pues en él se produce cambios epigenéticos en relación al entorno).

El Dr. Luis Zieher (2017) (12) plantea en su libro que la comprensión del funcionamiento de los sistemas de redes

proporciona las bases fisiológicas el discernimiento del procesamiento de información y representaciones mentales.

Los sistemas de redes además de poseer una extrema complejidad, se auto organizan permanente, cualidad que le aporta plasticidad al sistema. Responden a las llamadas dinámicas o inteligencia de enjambre (*swarm intelligence*) que dan características a estos sistemas: son descentralizados, auto organizados, capaces de reaccionar al entorno de manera que tanto pueden adaptarse a él o modificarlo. Si hay baja cantidad de elementos se comporta en conjunto de modo “caótico” pero ante el aumento de densidad, se organizan en un “orden emergente del caos” para adaptarse a nuevas situaciones. Así la estructura debe integrarse, mantener optima comunicación entre sí, maximizar información y producir capacidad de cambio y adaptación.

El sistema nervioso central se auto organiza con una base de estructura de niveles, en donde la interacción en un nivel origina nuevos elementos en otros niveles más altos, a esto se lo que se denomina “propiedad emergente”. En esta teoría de niveles, el autor describe, un nivel Genético-molecular, Fisiológico o cognoscitivo (en redes), Psicológico conductual y funciones nerviosas superiores integrativas (Ejecutivo; *consciousness*).

5. El conectoma

El Dr. Luis Zieher (2017) (12) desarrolla en su libro la noción el Conectoma. Se denomina así a la descripción completa de las conexiones estructurales entre los elementos del sistema nervioso según un modelo de gráficas que muestran las interacciones e interconexiones de un sistema entre los nodos y sus márgenes tomado de (Bullmore, 2009). Según estos conceptos el sistema nervioso central propiedades topológicas cuantificables como modularidad, jerarquía, centralidad, nodos, y conectividad neuronal

Por lo tanto, aplicando la teoría de las gráficas se puede comprender que las redes neuronales también se comportan interconectándose a través de *nodos* (en los mismos se sitúan los cuerpos neuronales y las regiones cerebrales, que funcionan como centros de convergencia) y de *bordes* (representados por los axones y las sinapsis). En los circuitos la conectividad es mayor entre los cercanos y menor entre los más alejados. Comportándose como “microcircuitos” que permiten minimizar el volumen cerebral (funcionamiento de pequeño mundo). Están caracterizados por una conectividad no aleatoria a corta distancia, con alta eficiencia y bajo costo, disponiéndose en forma de racimos. Así esta topología compleja permite la alta eficiencia de conectividad a los fines de segregar o integrar información.

Con la apoyatura en el modelo de funcionamiento de redes se puede comprender el correlato clínico entre la conectividad cerebral de la depresión, incluyendo uno de los puntos que desarrolla este trabajo, la anhedonia, ya que también ha podido ser asociado con alteraciones topológicas del sistema de redes.

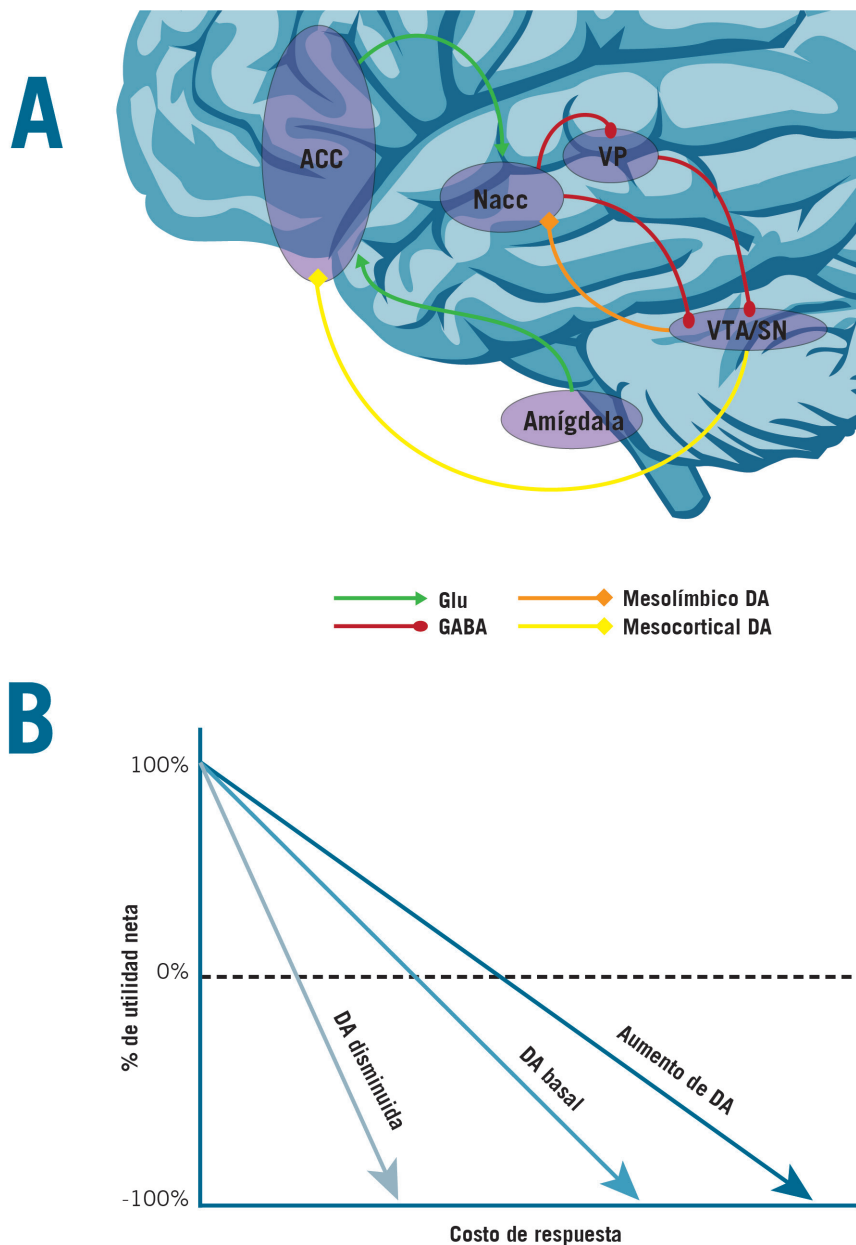
Zieher (12) describe que en pacientes deprimidos, se ha detectado en el EEG de sueño una disminución general de la sincronización y una modificación en la organización de

las redes neuronales, con aumento de la centralidad nodal del caudado y de las regiones como hipocampo, corteza parietal inferior, corteza frontomedial y corteza parietal parietal (funcionamiento en default). También esta reducida la centralidad nodal en corteza occipital, frontoparietal y parietal. Refiere así mismo que en estudios con Con RMF según trabajos (TAg 2011) se observó desacoplamiento de los llamados “circuitos del odio,” giro frontal superior, ínsula y putamen.

Zieher (12) desarrolla en su libro, tomando el desarrollo de Ivette Sheline y col. (2010), un novedoso enfoque de la conectividad en la depresión. Esta es la hipótesis del *Nexus Dorsal*. Se ha comprobado, a través del uso de técnica de neuroimágenes en reposo que la conectividad cerebral en

depresión mayor (RMF) tiene una particular modalidad de funcionamiento en determinadas regiones o redes. Se han descrito tres modalidades de funcionamiento. Una de ellas está relacionada con la toma de decisiones y resolución de conflictos, la CCN (*Central Control Network*) en donde se han detectado alteraciones de aumento de conectividad efectiva en CPFDL y CCA. Otra red es la DMN (*Default mode network*), esta tiene un mayor funcionamiento en reposo y una disminución con tareas coordinadas a objetivos. Tiene valor su funcionamiento en actividades autorreferenciales e introspección. El tercer sistema de funcionamiento de red es la AN (*Affective network*) que evidencia conexiones a CCA, amígdala, límbico, hipotálamo. Y está relacionada con el procesamiento de la

Figura 4



Estimación de ACC y amígdala de los costos y beneficios de las posibles opciones. Esta información se transmite a NAc, donde puede ser modulada por NAc DA. Tras la excitación, NAc envía señales GABAérgicas que transmiten a través de VP a VTA, lo que resulta en ráfagas de disparo.

La figura (B) Muestra un Modelo teórico de cómo la DA mesolímbica puede ayudar a los organismos a superar los costos de respuesta adaptados de (Phillips et al., 2007). La línea negra continua representa el cálculo de costo / beneficio determinado por ACC bajo niveles normales de DA. La línea gris punteada muestra cómo los aumentos en DA estriatal resultan en un aumento en el valor neto percibido, a pesar de los crecientes costos de respuesta. Por el contrario, la línea gris continua muestra cómo este valor se reduce significativamente en condiciones de reducción del DA estriatal DA, especialmente a medida que aumentan los costos de respuesta (2).

ACC = corteza cingulada anterior; Amyg = amígdala; DA = proyecciones de dopamina; GABA = proyecciones GABAérgicas; Glu = glutamato.

Modificado de Michael T. Treadway y David H. Zald (2012).

emoción, por lo tanto, tiene validez en las variaciones del estado de ánimo y sus manifestaciones clínicas. En la depresión se encontró aumentada la conectividad en áreas mediales AB 8 y AB9 (introspección y regulación emocional). Estos tres sistemas de redes presentan mayor conectividad, confluyendo todas hacia otra región que se denomina **Nexus dorsal**, produciendo un “*hot wiring*” en esa zona. La misma comprende la región medial del área 9 de Brodman (CPFDL), el área 32 de Brodman (CCA dorsal), una pequeña parte de la región medial del área 8 de Brodman que junto al área 10 forman la corteza motora secundaria (mediatizando el control de la atención visual y movimiento ocular).

Este modelo de redes permite explicar, a través de una novedosa lectura el modo en que síntomas diferentes en su origen coexisten y se manifiestan como lo síntomas depresivos. Es decir, explican la conjunción de alteraciones cognitivas, rumiación, aumento del foco en sí mismo (*self*), vigilancia y la desregulación de la emoción visceral y autonómica.

La hipótesis del Nexus dorsal en la depresión explican las *modificaciones conjuntas* en la conectividad entre el procesamiento de cognición (CCN), default (DMN) y afectividad (AN). La atenuación o disminución de las descargas de estas zonas podría considerarse un target farmacológico para la depresión.

En un reciente trabajo, marzo 2018 (15) Von Hohenberg, y colaboradores publican como la perturbación del habénula lateral inducida con láser reduce la conectividad de la red en modo default (DMN) en ratas., estableciendo una relación entre ambas.

Estos hallazgos pueden avanzar nuestra comprensión mecanicista de la inhibición de LHb, que previamente se había identificado como un principio terapéutico prometedor, especialmente para la depresión resistente al tratamiento.

5. Targets farmacológicos

Se citará a continuación algunos artículos que muestran inéditos targets terapéuticos y novedades de la incidencia farmacológica sobre la anhedonia como síntoma en la depresión.

En relación a los sistemas de redes, M Spies, C Kraus y col. (2017) (16) han demostrado que *la desactivación del DMN durante el procesamiento emocional predice una respuesta temprana a los antidepresivos*. Estudiaron ese valor predictivo de la actividad cerebral durante el procesamiento de emociones para la respuesta antidepresiva, con un enfoque en el resultado clínico después de 6-8 semanas. El objetivo fue evaluar si la actividad neuronal durante la tarea de discriminación emocional (EDT) predice los efectos antidepresivos tempranos, y cómo estas medidas predictivas se relacionaron con una respuesta más sostenida. Para esto estudiaron pacientes con TDM una vez con fMRI 7T de campo ultra alto y EDT. Después de la resonancia magnética funcional, los pacientes recibieron escitalopram y luego se evaluaron con la escala de Hamilton (HAMD) antes y después de 2 y 4 semanas de tratamiento. Se observó que la desactivación del precúneo y de la corteza cingulada posterior (PCC), integrantes de la red DMN durante el EDT predijo el cambio en las puntuaciones de

HAMD después de 2 semanas de tratamiento pero no después de 4 semanas de tratamiento. Concluyeron los autores que los pacientes que mostraban una mayor supresión de DMN durante el procesamiento de emociones tenían más probabilidades de mostrar una respuesta antidepresiva después de 2 semanas, es decir que *la actividad de DMN predice los efectos AD tempranos*, lo que sugiere que este hallazgo es representativo de una mejoría temprana, lo que puede ser utilizado para optimizar el tratamiento.

Una reciente publicación de Bosch, Esposito y otros (junio 2018) (17) muestran que el gamma-hidroxibutirato (GHB) *aumenta la conectividad funcional del estado de reposo del cerebro en la triple red de saliencia y el nexo dorsal en los seres humanos*. Siguiendo este modelo de la red triple neurocognitivas, la red en modo defecto (DMN), la saliencia (AN), la red ejecutiva central (CCN) y el llamado nexo dorsal, como la región central que conecta estas tres redes, evaluaron la conectividad funcional en estado de reposo (rsFC) para luego elucidar las formas de las alteraciones cerebrales inducidas por el Gamma-hidroxibutirato (GHB) que es un agonista del receptor GHB / GABA-B. Este induce un estado paradójico de estimulación mixta y sedación a dosis moderadas. En Se demostró que administrando GHB se genera un estado subjetivo sedativo / estimulante único que es paralelo a un patrón complejo de conectividad funcional aumentada que abarca las tres redes neurocognitivas centrales del cerebro, la *DMN* y *CCN* se mantuvieron sin cambios mientras que se demostró que el *SN-N D* la conectividad se había incrementado, esto se interpretó como una forma potencial del componente sedante del efecto de la droga.

Estos hallazgos pueden relacionarse con la publicación de V Gabbay, K A Bradley y col. (2017) (18), un estudio sobre el hallazgo de *Déficit de ácido γ -aminobutírico en la corteza cingulada anterior en jóvenes con depresión* este estudio amplió a esta población el hallazgo previo confirmado en adultos con trastornos depresivos, documentando que los déficits tempranos de GABA en el curso de un Trastorno Depresivo se asociaron con anhedonia.

La ketamina sigue siendo motivo de interés como blanco terapéutico de la depresión en numerosos artículos. Por ejemplo, mP Zanos & T D Gould (2018) (19) autores revisan los *mecanismos de acción de ketamina como antidepresivo de acción rápida* haciendo foco también en algunos reparos en su uso pues la está limitada por su potencial de abuso y sus propiedades disociativa. En el trabajo se revisa las hipótesis para el mecanismo de acción de la ketamina como antidepresivo, incluida la inhibición sináptica del receptor de N-metil-D-aspartato sináptico (NMDAR) sináptico o selectivo de GluN2B, la inhibición de NMDAR localizados en interneuronas GABAérgicas, la inhibición de NMDAR-dependiente explosión de neuronas de habénula lateral, y el papel de la activación del receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico. Los autores analizan los vínculos entre las acciones antidepresivas de la ketamina y los mecanismos posteriores que regulan la plasticidad sináptica, incluido el factor neuro-

trófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de elongación eucariótica 2 (eEF2), el objetivo mecánico de la rapamicina (mTOR) y la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3). Se discuten los mecanismos que no implican la inhibición directa del NMDAR, que incluye un papel para los metabolitos del enantiómero (ketamina) (R) -ketamina y de la hidroxynorketamina (HNK), específicamente (2R, 6R) -HNK. Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes, de modo que pueden actuar de manera complementaria para ejercer cambios agudos en la plasticidad sináptica.

Su efecto antianhedónico en depresiones resistentes ya ha sido reportado por N Lally, A C Nugent y col. (Octubre 2014) (20) sostienen los autores que a pesar de que la anhedonia es un síntoma capital en la depresión ya que los tratamientos estándares hacen poco para aliviarlo. Destacan el papel del antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato ketamina en la neurotransmisión glutamatergica como target farmacológico. En este estudio se utilizó un diseño cruzado aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego para examinar si una sola infusión de ketamina podría reducir los niveles de anhedonia en 36 pacientes con depresión bipolar resistente al tratamiento. Se usó imágenes de tomografía por emisión de positrones en un subconjunto de pacientes para explorar los mecanismos neurobiológicos que sustentan los efectos anti-anhedónicos de la ketamina. Se descubrió que la misma reducía rápidamente los niveles de anhedonia, en forma independiente de la reducción de los síntomas depresivos generales. *Los efectos anti-anhedónicos se relacionaron específicamente con el aumento del metabolismo de la glucosa en la corteza dorsal anterior del cíngulo y en el putamen.* Un reciente trabajo de Yan Yang, Yihui Cui, Kangning Sang, Yiyang Dong (febrero 2018) (21), estudia el uso de Ketamina como bloqueante de los disparos (aumentados en depresión) en el núcleo lateral de la habénula para inducir efectos antidepresivos rápidos. Los autores demuestran que el bloqueo de la actividad de disparo dependiente de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) en el centro de la habénula lateral (LHb), media las acciones antidepresivas rápidas de la ketamina en modelos de depresión de rata y ratón.

Rodrigo Escalona y Jan Fawcett (2017) (22) presentan un trabajo sobre el rol del *pramipexol* en el tratamiento resistente de la depresión, describiendo el posible papel de las citoquinas inflamatorias. Sostienen los autores que es justamente la anhedonia uno de los predictores más importantes al considerar la resistencia al tratamiento basándose en un trabajo de Uher *et al.*, 2012 en donde demuestra que la dimensión de los síntomas de “actividad de interés” que incluye la pérdida de interés, la actividad disminuida y la incapacidad para tomar decisiones predice un mal resultado del tratamiento antidepresivo en los grandes estudios clínicos prospectivos. Estos síntomas descriptos pueden ser inducidos experimentalmente en animales y humanos por citoquinas inflamatorias, incluyendo el interferón alfa, y sostiene que las mismas pueden afectar la función de la dopamina en los ganglios basales.

Los pacientes con depresión mayor que muestran un au-

mento de marcadores inflamatorios periféricos y citoquinas que incluyen IL-6, TNF-alfa y CRP citan artículo de Felger y Miller, 2012. Los autores sostienen que los ISRS y otros antidepresivos no alivian la ansiedad inducida por IFN y los síntomas depresivos. Sostienen que los fármacos que aumentan la liberación de dopamina y el metilfenidato (que bloquea su reabsorción) tienen poco efecto sobre la fatiga y la anhedonia en pacientes deprimidos con *afecciones médicas relacionadas con la inflamación* (cáncer avanzado.) Según estos hallazgos infieren que la inflamación celular puede cumplir un posible rol en el desarrollo de la resistencia al tratamiento a los antidepresivos y estimulantes tradicionales, específicamente cuando persisten la fatiga y la anhedonia.

Describen que en la enfermedad de Parkinson, donde la depresión es común y la anhedonia es prominente, la L-Dopa y otros agonistas dopaminérgicos no receptores específicos son poco eficaces para prevenir o tratar la depresión. Sin embargo, *el pramipexol, un agonista de la dopamina D3 relativamente selectivo, ha demostrado que alivia la depresión en la enfermedad de Parkinson.* Además, citan a Fawcett *et al.*, 2016.

Que postulan que en pacientes deprimidos crónicos y severos resistentes al tratamiento, incluido el trastorno bipolar, el pramipexol a altas dosis ha mostrado una respuesta prometedora. Si bien *los efectos del pramipexol en los mecanismos inmunológicos del cerebro no se conocen ciertamente sugieren roles potencialmente importantes.* Se basa en que el pramipexol atenúa el desarrollo de la encefalomiелitis autoinmune experimental en ratones, un modelo animal para la esclerosis múltiple (Lieberknecht *et al.*, 2016). Describen que *los receptores D3 se pueden encontrar en células T CD4-positivas, que participan en la modulación de las respuestas inmunes periféricas y promueven la neuroinflamación en un modelo de la enfermedad de Parkinson* (Contreras *et al.*, 2016).

Otros posibles enfoques terapéuticos señalan al sistema opioide como *target* para la regulación del ánimo (23).

Proponen que la *desregulación del sistema opioide endógeno en la depresión podría tener implicancias para nuevos enfoques terapéuticos.* Con apoyatura en investigaciones recientes que indican que el sistema opioide endógeno está directamente involucrado en la regulación del estado de ánimo y está desregulado en MDD y el abuso de estas sustancias en pacientes con trastornos del ánimo. Las nuevas terapias estarían en relación con los *agonistas μ -opioides*.

Otros blancos terapéuticos señalan a la *nicotina* y la *amanadina* como posibles tratamientos de síntomas depresivos (24). Destacan la función normalizadora de la nicotina sobre la conectividad córtico-estriatal en individuos no fumadores con trastorno depresivo mayor. Tomando como punto de partida la frecuente comorbilidad de la dependencia de la nicotina y el trastorno depresivo mayor (TDM), lo que revela que un posible mecanismo en donde la nicotina mejora la disfunción neurobiológica relacionada con el TDM en redes específicas, enriqueciendo la conectividad la circuitería córtico-estriatal, que están alteradas en individuos con TDM. Los efectos de la nicotina en la conectividad NAc-rACC se vieron influenciados

por la anhedonia, consistente con el papel de esta red en la capacidad de recompensa y de la nicotina para mejorar las deficiencias de recompensa en TDM. Los resultados obtenidos por los autores concluyen que la nicotina normaliza la comunicación corticoestriatal disfuncional en no fumadores no medicados con TDM. La influencia de la nicotina en estos circuitos pone de relieve un posible mecanismo por el cual las personas con TDM son más vulnerables a desarrollar dependencia a la nicotina. *Los hallazgos sugieren que los agentes nicotínicos pueden tener efectos terapéuticos sobre la conectividad córtico-estriatal alterada.*

Inara F. Raupp-Barcaro, María A. Vital José y Galduróz Roberto Andreatini (Junio, 2018) (25) presentan una revisión de estudios preclínicos y ensayos clínicos en donde postulan el *Potencial efecto antidepresivo de la amantadina*. La amantadina al bloquear los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y tener acción dopaminérgica y noradrenérgica, presenta un perfil neuroquímico que sugiere su potencial como fármaco antidepresivo. Además de sus efectos glutamatérgicos y dopaminérgicos, los posibles efectos antidepresivos de la amantadina se han relacionado con acciones moleculares y celulares, como una mayor expresión de factores neurotróficos (por ejemplo, Factor neurotrófico derivado del cerebro), activación de receptores $\sigma 1$, disminución de la córticosterona niveles, y disminución de la respuesta inflamatoria al estrés.

Otros autores como Seungrie Han, Soo Hyun Yang y col. (2017) (26) postulan que la *down regulation de la señalización colinérgica en la habénula induce un comportamiento anhedoniano*. Demuestran que los genes colinérgicos en la habénula están regulados negativamente en ambos modelos de rata de depresión y pacientes con TDM. La reducción selectiva de la señalización colinérgica habenular induce el comportamiento similar a la anhedonia, que puede estar asociado con las actividades neuronales de dopamina y serotonina en el VTA y DRN, respectivamente. La administración crónica de fluoxetina no revierte el síntoma similar a anhedonia inducido por señalización colinérgica MHb. Los autores sostienen por sus estudios que la señalización colinérgica MHb anormal se asocia con la patogénesis de la depresión.

Demuestran que los niveles de expresión de los genes de señalización colinérgicos (CHAT, VACHT, CHT, CHRNA3, CHRNA3 y CHRNA4) se redujeron en un modelo de depresión de estrés crónico de restricción (CRS), en el que las ratas muestran comportamientos similares a la depresión como la anhedonia y desesperación del estado de ánimo. La caída de CHAT en la habénula de la rata fue suficiente para evocar un comportamiento anhedoniano. Administrando en forma crónica un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como la fluoxetina no se revirtió el comportamiento similar a la anhedonia inducido por la caída de CHAT.

Conclusiones

La anhedonia la *falta de interés o placer en todas o casi todas las actividades* “es un indicador sintomático importante de sufrimiento en la enfermedad mental, estando asociado a

distintas presentaciones de patologías psiquiátricas.

En los trastornos depresivos es un síntoma importante de ineludible presencia y al mismo tiempo uno de los más difíciles de eliminar con el tratamiento farmacológico habitual.

La “*anhedonia*”, remite a dos subtipos de presentación clínica, la llamada *anhedonia motivacional*, que está referida al deseo por participar en actividades placenteras y la *anhedonia consumatoria*, que sería la incapacidad de disfrutar del cumplimiento de dichas actividades. En ambas podemos encontrar un correlato neurobiológico compartido y diferenciado. Punto importante para pensar en los distintos targets farmacológicos.

Neurobiológicamente, dentro de las áreas cerebrales involucradas en el procesamiento emocional, la anhedonia ha estado relacionada con los modelos que dan cuenta de la dependencia a sustancias, los síntomas de abstinencia y su búsqueda desesperada o *craving*, en función del metabolismo la dopamina, aunque no exclusivamente y con los fallos de los mismos. Dentro del complejo circuito del procesamiento emocional, situamos la neurobiología de la motivación en la interacción entre las cortezas con en zonas claves como el núcleo accumbens, la VTA (Área tegmental ventral), outputs meso límbicos y mesolímbocorticales y el área lateral del hipotálamo (PAG), la habénula lateral. El exceso de actividad de la región ventral de la corteza prefrontal, la corteza prefrontal ventromedial y la corteza orbito frontal.

Pensar en la anhedonia como aplanamiento afectivo y falta de motivación y de sentimiento de placer, obliga a hacer un recorrido por la conceptualización de afectos y sus basamentos neurobiológicos. Estos surgen como respuestas de adaptación al medio, aflorando desde el organismo y el cerebro. Los mismos comprenden tanto las emociones como los sentimientos. Los primeros comprenden un nivel más primitivo en la filogenia y con enclave neurobiológico en los núcleos de la base cerebral. Los segundos reflejan un nivel más organizado de procesamiento cognitivo que implica el acceso al pensamiento, que nombra la emoción. El comportamiento emocional que es capital para el aprendizaje y toma de decisiones ya que se produce en forma progresiva en diferentes niveles de control dentro del sistema nervioso central. Sus correlatos neurobiológicos se articulan, entremezclados en una serie de redes neurales genéticamente determinadas, localizadas en las regiones subcorticales profundas por debajo de la neocorteza cerebral. Dichas regiones constituyen lo que se conoce como cerebro afectivo o emocional.

La falta de motivación o anhedonia también tiene su correlato neurobiológico, y es allí en donde se ensayan los nuevos targets terapéuticos para poder corregirla.

Un novedoso modelo para comprender el funcionamiento normal y la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos en general y específicamente en el punto que nos ocupa, la anhedonia en la depresión lo aporta el modelo del procesamiento de información de las redes cerebrales.

La noción de conectoma, conexiones estructurales entre los elementos del sistema nervioso según un modelo de gráficas,

muestra las interacciones e interconexiones de este sistema entre los nodos y márgenes. Aporta desde esta perspectiva al sistema nervioso central propiedades topológicas cuantificables como modularidad, jerarquía, centralidad, nodos, y conectividad neuronal.

Tres sistemas de conectividad han sido descriptos, la CCN (*Central Control Network*, decisiones y resolución de conflictos), DMN (*Default Mode Network*, mayor funcionamiento en reposo actividades, autorreferenciales e introspección) y AN (*Afectiva Network*, procesamiento de la emoción) Estos tres sistemas de redes presentan *mayor conectividad*, en la depresión, confluyendo todas hacia otra región que se denomina Nexus dorsal, produciendo un “*hot wiring*” en esa zona (Región medial del área 9 de Brodman, el área 32 de Brodman, CCA dorsal, área 8 de Brodman).

Con la apoyatura en el modelo de funcionamiento de redes se puede comprender el correlato clínico entre la conectividad cerebral y depresión y anhedonia. Este modelo de redes permite explicar, a través de una novedosa lectura el modo en que síntomas diferentes en su origen coexisten y se manifiestan como lo síntomas depresivos, tales como las alteraciones cognitivas, rumiación, aumento del foco en sí mismo (*self*), vigilancia y la disregulación de la emoción visceral y autonó-

mica. El Nexus dorsal puede explicar las *modificaciones conjuntas* en la conectividad entre el procesamiento de cognición (CCN), default (DMN) y afectividad (AN).

Sobre esta hipótesis, investigadores (M Spies, C Kraus y col. (2017)) han demostrado que *la desactivación del DMN durante el procesamiento emocional predice una respuesta temprana a los antidepresivos*. Otros como Bosch, Esposito y otros (junio 2018) la función del gamma-hidroxibutirato (GHB) *en el aumento de la conectividad funcional del estado de reposo del cerebro en la triple red de saliencia y el nexo dorsal en los seres humanos*. En consonancia con el hallazgo V Gabbay, K A Bradley y col (2017), de disminución de ácido γ -aminobutírico en la corteza cingulada anterior en jóvenes con depresión, situación que ya había sido corroborada en adultos.

Otros estudios encontrados en este trabajo que aportan nuevos blancos terapéuticos como el uso de ketamina (como antidepresivo de acción rápida), pramipexol, amantadina y sistema opioide, abren nuevos rumbos en la búsqueda de alivio para la sintomatología de la depresión resistente cuyo síntoma más pertinaz resulta ser la anhedonia. La atenuación o disminución de las descargas de estas zonas podría considerarse un *target* farmacológico para esta afección.

Bibliografía

1. DSM-5 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Washington DC. American Psychiatric Association. 2013.
2. Treadway Michael T. and David H. Zald. Reconsidering Anhedonia in Depression: *Lessons from Translational Neuroscience Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan; 35(3): 537.
3. Ostrosky Feggy y Velez Alicia. Neurobiología de las emociones. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. Enero-Junio 2013, Vol.13, N°1, pp. 1-13 1 ISSN: 0124-1265.
4. Olivares, JM. Anhedonia: una revisión conceptual. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 1995 vol. XV, n. o 52, pp. 9-24.
5. Perez-Rincón-Héctor. La anhedonia. *Rev. latinoam. psicopatol.* Fundam Dec. 2014vol.17 no.4 São Paulo. <http://dx.doi.org/10.1590/1415-4714.2014v17n4p827.1>
6. Le Doux, Joseph. The emotional Brain. New York. Simon & Schuster Paperbacks. 1996.
7. Panksepp, Jaak. Cross-Species Affective Neuroscience Decoding of the Primal Affective Experiences of Humans and Related Animals *PLoS ONE* www.plosone.org 1 September 2011 | Volume 6 | Issue 9 | e21236.
8. Solms, Mark. *El Ello consiente*. Conferencia dictada en la Asociación Psicoanalítica Argentina. Julio de 2016.
9. Kandel, Eric; Schwartz, James. *Principles of Neural Scienc*. Fifth Edition. New York. Mc Graw- Hill Companies, 2013.
10. Alvano S. A. *Trastornos del ánimo y de ansiedad*. Primera Ed. Sciens. Buenos Aires, 2016.
11. Young C B, T Chen, R Nusslock, J Keller, A F Schatzberg & V Menon. Anhedonia and general distress show dissociable ventromedial prefrontal cortex connectivity in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. volume 6, page 810 (2016).
12. Zieher, Luis María y cols. La moderna ciencia de redes y fisiopatología de los trastornos psiquiátricos. Capítulo 3 en *Neurociencia. De la neurona a la mente*. Primera Edición. Buenos Aires. Sciens, 2017. Pag. 63.
13. Auerbach, Randy P; Ángela Pisoni, Erin Bondy, Poornima Kumar, Jeremy G Stewart, Anastasia Yendiki & Diego A Pizzagalli. Neuroanatomical Prediction of Anhedonia in Adolescents, *Neuropsychopharmacology* volumen 42, pages 2087–2095 (2017).
14. Husain Masud and Roiser Jonathan P. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nature Reviews | Neuroscience*. 2018. Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. Zieher Luis M. Comunicación personal 2018.
15. Christian Clemm von Hohenberg, Wolfgang Weber-Fahr, Philipp Leubardt, Namasivayam Ravi, Urs Braun, Natalia Gass, Robert Becker, Markus Sack, Alejandro Cosa Linan, Martin Fungisai Gerchen, Jonathan Rochus Reinwald, Lars-Lennart Oetli, Andreas Meyer-Lindenberg, Barbara Vollmayr, Wolfgang Kelsch & Alexander Sartorius Lateral habenula perturbation reduces default-mode network connectivity in a rat model of depression. *Translational Psychiatry*, volume 8, Article number: 68 (2018) Published: 27 March 2018.
16. Spies, M; C Kraus y col. (2017) Default mode network deactivation during emotion processing predicts early antidepressant response *Translational Psychiatry*, volume 7, page 1008 (2017).
17. Bosch OG1, Esposito F2, Dornbier D3, Havranek MM4, von Rotz R3, Kometer M4, Staempfli P5, Quednow BB6, Seifritz E. Gamma-hydroxybutyrate increases brain resting-state functional connectivity of the salience network and dorsal nexus in humans. *PUB MED Neuroimage*. 2018 Jun;173:448-459. doi: 10.1016/j. neuroimage. 2018.03.011. Epub 2018 Mar 7.
18. Gabbay, V, K A Bradley, X Mao, R Ostrover, G Kang & D C Shungu. Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid deficits in youth with depression. *Translational Psychiatry*, volumen 7 page 1216 (2017).
19. Zanos, M P & T D Gould Mechanisms of ketamine action as an antidepressant (2018), *Molecular Psychiatry*, volumen23, páginas 801-811 (March 2018).
20. Lally, N; A C Nugent, D A Luckenbaugh, R Ameli, J P Roiser & C A Zarate. Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression *Nature translational Psychiatry* 10.1016/j. neuroimage.2 018.03.011 Published: 14 October 2014.
21. Yan Yang, Yihui Cui, Kangning Sang, Yiyang Dong, Zheyi Ni, Shuangshuang Ma & Hailan Hu. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, volume 554, pages317–322 (15 February 2018).
22. Escalona & Jan Fawcett. Pramipexole in Treatment Resistant-Depression, Possible Role of Inflammatory Cytokines. *Neuropsychopharmacology*, volume 42, page 363 (2017).
23. Pecina, Marta; Jordan F. Karp, Sanjay Mathew, Mark S. Todtenkopf, Elliot W. Ehrich & Jon-Kar ZubietaEndogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Molecular Psychiatry* (2018).
24. Janes, Amy C., Maya Zegel, Kyoko Ohashi, Jennifer Betts, Elena Molokotos, David Olson, Lauren Moran & Diego A. Pizzagalli , Nicotine normalizes cortico-striatal connectivity in non-smoking individuals with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* (2018).
25. Inara F. Raupp-Barcaro1 Maria A. Vital1 José C Galduróz2 Roberto Andreattini1 Potential antidepressant effect of amantadine: a review of preclinical studies and clinical trials. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, a head of print Epub June 11, 2018. Print version ISSN 1516-4446On-line version ISSN 1809-452X.
26. Soo Hyun Yang, Jin Yong Kim, Seojung Mo, Esther Yang, Ki Myung Song, Byung-Joo Ham, Naguib Mechawar, Gustavo Turecki, Hyun Woo Lee & Hyun Kim. Down-regulation of cholinergic signaling in the habenula induces anhedonia-like behavior. *Scientific Reports*, volume 7, Article number: 900 (2017).

Dra. Alicia B Kabanchik

Médica Psiquiatra.

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

Magíster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Directora de la Carrera de Especialista en Psicogeriatría, Universidad Maimónides.

Fecha de recepción: 20 de septiembre de 2018

Fecha de aceptación: 28 de noviembre de 2018

Neurociencias y vejez

Resumen

Con el incremento de la tasa poblacional de envejecimiento y el desarrollo tecnológico a través de las TAC, RMC, RMCf, PET nuevos conocimientos comenzaron a abrirse paso. Los mecanismos biológicos subyacentes a la cognición, con un enfoque específico en los sustratos neurales de los procesos mentales y sus manifestaciones conductuales desarrolla la neurociencia cognitiva y el estudio de los mecanismos neurológicos de las emociones y sentimientos asociadas a las psicológicas desarrolla la neurociencia afectiva ambos dan lugar a modelos teóricos que demuestran la capacidad de plasticidad compensación y adaptación del cerebro durante el proceso de envejecimiento normal y sus modificaciones por interacciones biológicas psicológicas y sociales en cada individuo. Se plantean las teorías respectivas actuales cognitivas, emocionales y sociales

Palabras clave

Envejecimiento – Neurociencias cognitivas – Neurociencias afectiva – Compensación – Redes neuronales.

Kabanchik Alicia B. "Neurociencias y vejez". *Psicofarmacología* 2019;115:18-22.

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

Introducción

Por consenso se es viejo a partir de los 65 años. Si envejecer es un proceso que se inicia alrededor de los 25 años al finalizar la etapa del crecimiento, es heterogéneo y no es una enfermedad, ¿cuáles son los cambios en nuestro cerebro se generan? ¿Qué factores intervienen? La estructura del cerebro cambia constantemente desde el nacimiento a lo largo de la vida, lo que significa que el envejecimiento normal, sin demencia, se asocia con cambios cerebrales estructurales (1), cambios neuroquímicos (2, 3), de procesos cognitivos como la atención y la memoria (4), cambios en los que inciden situaciones contextuales y culturales. El envejecimiento es heterogéneo, las diferencias individuales reflejan las experiencias de vida transitadas, la genética, la salud física y psíquica, la personalidad, el sexo, estado nutricional, el estado civil y las diferencias culturales. OMS 2015 Hay adultos mayores cuyos factores genéticos y experiencias de vida favorables les permiten una capacidad de resistir los efectos biológicos del proceso normal o patológico (Teoría Neuroprotectora de Mantenimiento) (5). Las características de la historia personal como la longevidad familiar, las experiencias adversas de la infancia, la salud, inteligencia se relacionan con el ritmo

humano del envejecimiento, la acumulación de riesgos en la historia personal pronostica un ritmo de envejecimiento más rápido (6). El desarrollo es modificable durante toda la vida, involucra pérdidas y ganancias, ocurre a lo largo de múltiples dimensiones que interactúan, biológicamente socialmente y psicológicamente (7). La neuroplasticidad, se mantiene constante a lo largo de toda la vida siempre que se ejercite el cerebro. El envejecimiento del cerebro, en medio de los cambios biológicos y de comportamiento relacionados entre sí, es tan compleja e idiosincrásica como el propio cerebro cambiando cualitativamente durante toda la vida, este proceso se va acentuando con la edad (8).

Cambios anatómicos

Durante décadas el envejecimiento cognitivo se había relacionado con cambios cerebrales localizados, con el advenimiento las neuroimágenes los estudios PET y RMN f en adultos mayores mostraron sobre activación, reducción de la asimetría hemisférica generándose nuevos interrogantes que dejaron de lado la teoría localista para empezar a pensar en redes Se hallaron evidencias de que los cambios neuronales relacionados con el envejecimiento comienzan temprano en

la vida adulta (9), el cerebro va disminuyendo de peso y volumen después de los 35 años, se encuentra una pérdida de volumen constante de 0.2% por año, que se acelera gradualmente a una pérdida anual de volumen cerebral de 0.5% a partir de los 60 años. El género tiene efectos insignificantes en la pendiente de edad de los volúmenes cerebrales (1). El sistema ventricular se expande, los surcos se profundizan (10) y aumenta el líquido cefalorraquídeo. El patrón de cambios es heterogéneo, con pérdida de neuronas corticales y de algunos núcleos subcorticales, los cambios más significativos son en la corteza frontal y temporal putamen, tálamo y acumbens (1). La disminución del grosor cortical relacionada es generalizada, pero muestra un gradiente antero-posterior en regiones frontales y parietales con mayores tasas de declinación, la temporal muestra una atrofia más moderada (11) la corteza occipital, muestra un deterioro mucho menor o incluso permanece estable durante el envejecimiento no patológico (10) (12). La estructura de la corteza cerebral se degenera gradualmente con la edad, pero las de los lóbulos degeneran a diferentes velocidades, el trabajo de Raz *et al.*, mostró que mientras la corteza entorrinal no sufre prácticamente cambios volumétricos en el envejecimiento normal, el hipocampo se deteriora lentamente mostrando una marcada aceleración en la séptima década de vida. También el deterioro de la sustancia blanca tiene variaciones zonales parece ser mayor en las regiones frontales (10), hay aumento de gránulos de lipofusina en neuronas y glía, y cambios hipertróficos en la glía astrocitaria (33).

Cambios histológicos

Subyacentes a estas variaciones macroscópicas relacionadas con la edad están más relacionados con una pérdida de neuropilo asociada a una reducción de dendritas y sinapsis, y una pérdida de fibras nerviosas, la longitud total de la fibra mielinizada varía de 150.000 a 180.000 km en individuos jóvenes y muestra una gran reducción en función de la edad, más que a una pérdida directa de neuronas que es relativamente limitado con la edad, la reducción de las neuronas, la reducción de las espinas sinápticas y el menor número de sinapsis probablemente explican las reducciones en la materia gris del cerebro (13), la longitud de los axones mielinizados se reducen entre el 27 al 47% (14) (4) y el flujo sanguíneo cerebral general disminuye a medida que avanza la edad.

Capacidades cognitivas

En los envejecimientos saludables se ve una reducción de, la velocidad de procesamiento, de las funciones ejecutivas y de la memoria episódica. Tales reducciones están en grado sustancial mediadas por cambios neuroanatómicos lo que significa que entre el 25% y el 100% de las diferencias entre jóvenes y viejos en funciones cognitivas seleccionadas pueden explicarse por las diferencias grupales en las características estructurales del cerebro (1). Con el avance de la edad se dan cambios atencionales cualitativos al realizar dos tareas a la vez la interferencia de doble tarea sigue siendo mayor entre los adultos mayores.

Neurotransmisores

La disminución del volumen en la región pre-frontal va acompañada de cambios en el sistema fronto-estriado con disminución de la dopamina, noradrenalina y serotonina. nivel funcional, los circuitos de memoria se ven afectados (3). La dopamina, uno de los neurotransmisores más estudiado en relación al envejecimiento, muestra una disminución de sus niveles totales en el SNC, especialmente en la pars compacta de la sustancia nigra. Además, el número de receptores de dopamina se reduce especialmente los subtipos D1 y D2 en el tálamo, la corteza frontal, el giro cingulado anterior, corteza temporal y cuerpo estriado (2) (35).

Conectividad funcional

El efecto del envejecimiento sobre la conectividad funcional cortical-cortical es heterogéneo a través de los lóbulos, la plasticidad cerebral y la compensación explican los cambios en el envejecimiento normal.

La conectividad estructural en las vías de sustancia blanca, representa la integridad de las conexiones anatómicas y subyace en la comunicación entre los nodos de estas redes funcionales. Estas redes cambian con el envejecimiento y tienen diferentes valores predictivos para las habilidades cognitivas en los adultos mayores. Alta conectividad dentro de los nodos de redes funcionales específicas y baja conectividad a regiones fuera de esta red, se asociaron con conservación de las funciones cognitivas en el envejecimiento, circunvolución frontal superior y posterior del cingulado se asociaron con mejor función ejecutiva (15). La relación entre la conectividad estructural y la funcional no siempre es directa. Se ha sugerido que, mientras que la conectividad funcional depende de la conectividad estructural, la conectividad estructural no es suficiente para predecir los patrones de conectividad funcional.

Teorías Compensatorias

La teoría del andamiaje del envejecimiento y la cognición (STAC) (16) establece que hay un proceso en el cerebro envejecido, llamado andamiaje compensatorio que implica el compromiso de recursos neuronales adicionales (en términos de reorganización de la red) proporcionando un apoyo para preservar la función cognitiva frente al declive estructural y funcional, sugiere que la activación frontal aumentada con la edad es un marcador de un cerebro adaptativo que se involucra en un andamiaje compensatorio en respuesta a los desafíos planteados por la disminución de las estructuras y funciones neurales". consiste en el reclutamiento de circuitos adicionales que mejoran las estructuras menguadas cuyo funcionamiento se ha vuelto ineficiente. Es un proceso normal presente durante toda la vida que implica el uso y desarrollo de circuitos neuronales complementarios, alternativos para alcanzar un objetivo cognitivo particular es un factor protector de la función cognitiva cerebral en el envejecimiento. Es una propiedad dinámica y continua del cerebro adaptativo. La corteza prefrontal es el locus primario del andamiaje, una tendencia cuadrática (parábola) significativa con la edad (17).

Los conceptos de reserva cognitiva / mantenimiento cerebral, flexibilidad cognitiva, son complementarios y no competitivos. La reserva cognitiva y cerebral se influyen mutuamente y están interconectadas. La reserva cognitiva, en sus diferentes manifestaciones, enfatiza formas de afrontar la patología cerebral senescentes como la clave para preservar la cognición en la vejez. La compensación neuronal se refiere a situaciones de los cambios relacionados con la edad o las patologías afectan a las redes primarias relacionadas con tareas y requiere el uso de redes compensatorias adicionales para realizar la misma tarea. Las personas con niveles más altos de reserva cognitiva pueden ser más capaces de recurrir a redes neuronales.

Proyecto Synapse (*The Synapse Programme*): fue diseñado para evaluar muchos de los principios del modelo STAC 2009 para evaluar el impacto conductual y neuronal del compromiso en las actividades de estilo de vida que facilitan el andamiaje cognitivo exitoso utilizando un experimento controlado donde los participantes adultos mayores son asignados aleatoriamente a diferentes condiciones de compromiso.

El modelo STAC postula que el cerebro se adapta y se reorganiza en respuesta a los insultos neuronales asociados con el envejecimiento, pero también en respuesta a actividades estimulantes y nuevos aprendizajes. Los hallazgos conductuales y de imágenes cerebrales, así como los estudios sobre neuroplasticidad proporcionan evidencia convergente sobre el cerebro adaptativo y el papel del compromiso externo. El modelo sugiere que los individuos mejorarán su capacidad para andamiar y desarrollar nuevos circuitos neurales efectivos si mantienen altos niveles de participación en actividades novedosas que incluyen aprender cosas nuevas, participar en el ejercicio o posiblemente participar en el entrenamiento cognitivo alternativas frente a los cambios cerebrales para mantener la función (18).

STAC-R 2014: incorpora factores de curso de vida que sirven para mejorar o reducir los recursos neuronales, impactando el curso evolutivo del cerebro y la función, así como la cognición, a lo largo del tiempo. STAC-r va más allá del modelo anterior combinando un enfoque de vida útil con un enfoque de curso de vida para comprender y predecir el estado cognitivo y la tasa de cambio cognitivo a lo largo del tiempo. y para mejorar los efectos adversos del declive estructural y funcional. andamiaje compensatorio, estos pueden verse afectados de manera positiva o negativa por factores que enriquecen o agotan los recursos neuronales (19).

Para comprender la dinámica neurocognitiva en el envejecimiento se proponen 4 teorías

1) En 2002 Cabeza R (32) plantea el **Modelo HAROLD** *Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adults*, Se presenta un modelo de los efectos del envejecimiento en la actividad cerebral durante el rendimiento cognitivo. Establece que, en circunstancias similares, la actividad prefrontal durante el rendimiento cognitivo tiende a ser menos lateralizada en los

adultos mayores que en los adultos más jóvenes. El modelo está respaldado por la neuroimagen funcional y otras pruebas en los dominios de memoria episódica, memoria semántica, memoria de trabajo, percepción y control inhibitorio. Las reducciones de la asimetría hemisférica relacionadas con la edad pueden tener una función compensatoria o pueden reflejar desdiferenciación. Por ejemplo, durante las tareas que involucran la corteza prefrontal izquierda (PFC) en adultos jóvenes, los adultos mayores a menudo muestran una actividad PFC izquierda conservada o reducida, junto con una mayor actividad contralateral en PFC derecha. Este patrón empírico se ha generalizado como la reducción de la asimetría hemisférica en adultos mayores (HAROLD).

2) Modelo PASA (20)

Un hallazgo consistente de los estudios de neuroimagen funcional del envejecimiento cognitivo es una reducción relacionada con la edad en la actividad occipital junto con una mayor actividad frontal, un patrón conocido como el cambio posterior-anterior en el envejecimiento (*Posterior anterior shift in aging*). Hace especial hincapié en la polarización neuronal es atribuido a la función de compensación. Este cambio en el reclutamiento relacionado con la edad se mostró independiente de la tarea y la dificultad.

3) Modelo CRUNCH *Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis* (21)

Relaciona la actividad manifiesta del cerebro con el nivel de complejidad de la tarea equivalente a la edad. La sobreactivación relacionada con la edad es compensatoria y discuten la utilización relacionada con la compensación de la hipótesis de los circuitos neuronales (CRUNCH).

4) ELSA *The early to late shift in aging*. I T Z (22)

Los estudios del envejecimiento cognitivo y neuronal han proporcionado recientemente evidencia de un cambio de una estrategia de control cognitivo de inicio temprano a tardío, vinculada con la actividad temporalmente extendida en la corteza prefrontal (PFC, da como resultado una actividad rezagada temporalmente incluso en regiones que no están típicamente asociadas con el control cognitivo, como el MTL (Lóbulo temporalmedia).

Investigaciones

En una investigación con 342 personas con edades entre 72 y 92 años observaron que la mayor conectividad en circunvolución frontal superior y posterior del cíngulo se asoció con mejor función ejecutiva mayor velocidad de procesamiento se correlacionó significativamente con mejor conectividad de casi todas las regiones corticales (15).

Los viejos generalmente son más lentos en responder que los adultos más jóvenes, sin embargo, muestran una precisión normal en la recuperación y generación de palabras. Para mantener esta precisión reclutan mecanismos y estrategias compensatorias semánticas y ejecutivas, que se reflejan a ni-

veles inter e intra-hemisféricos por diversos patrones de reorganización de las redes cerebrales de producción léxica (23).

Con Resonancia magnética funcional (fMRI), examinaron 27 participantes sanos (de 30 años a 85 años) durante una tarea de nombrar objetos, explorando e identificando patrones relacionados con tareas de reorganización cerebral hallaron que los adultos mayores reclutaban en regiones semánticas posteriores para nombrar objetos.

El segundo hallazgo consistió en el reclutamiento bilateral de regiones frontales para mantener tiempos de respuesta adecuados, especialmente en adultos mayores que tenían un desempeño más rápido.

En un estudio sobre los patrones de los cambios relacionados con la edad de las redes estructurales incluyeron redes de atención dorsal anterior y posterior, redes de modo ventral y posterior, la red auditiva, cinco redes del cerebelo red relacionada con el hipocampo.

La mayoría de las trayectorias demostraron tendencias de declinación lineal significativas, solo la red relacionada con el lóbulo temporal mostró una tendencia cuadrática (parábola) significativa con la edad (17).

El exceso de reclutamiento de la actividad del cerebro en adultos mayores se ha interpretado como la compensación tanto cuando hubo una correlación positiva entre la actividad y el comportamiento, y cuando esta correlación fue negativa.

Inteligencia

La inteligencia se ha asociado con reserva cognitiva o resiliencia en el envejecimiento normal se considera como una capacidad compleja que depende de una red cognitiva global en lugar de áreas aisladas del cerebro. La Inteligencia general superior atenúa la disminución cognitiva asociada a la edad y el riesgo de demencia (24).

Los conceptos de inteligencia cristalizada y fluida se utilizan para describir patrones de cambio cognitivo a lo largo de la vida.

La inteligencia cristalizada se refiere a, habilidades y conocimientos sobreaprendidos, bien practicados y familiares, vocabulario y el conocimiento general. se mantiene estable o mejoran gradualmente durante la sexta y séptima décadas de la vida.

La inteligencia fluida se refiere a las habilidades que implican la resolución de problemas y el razonamiento acerca de las cosas que son menos familiares y son independientes de lo que uno ha aprendido.

La función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, la memoria y la capacidad psicomotora se consideran dominios cognitivos fluidos.

Inteligencia general superior atenúa la disminución cognitiva asociada a la edad y el riesgo de demencia (24).

La inteligencia general según la evaluación de la escala completa IQ se redujo alrededor de 1 SD a los 75 años cuando se eliminaron las correcciones para la edad (25).

Investigación

Los nuevos avances en técnicas de neuroimagen, ha sugerido que la función cognitiva en el envejecimiento es el resul-

tado de una suma de procesos, que incluyen medidas cerebrales estructurales y funcionales, así como factores externos La Inteligencia puede verse afectada por el deterioro asociado a la edad de la red sólo si supera un determinado umbral de degeneración estructural. Los cambios estructurales parecen ser parcialmente compensados por la red y el rango, esta compensación relacionada con la edad podría ser un sustituto de reserva cognitiva o resiliencia (24).

Las conectividades funcionales de la amígdala apoyan el procesamiento emocional y cognitivo.

Procesamiento emocional

El envejecimiento está asociado con una disminución de los procesos físicos y cognitivos, pero no del funcionamiento emocional, la capacidad de regular la emoción sigue siendo estable (26), en algunas personas mejora a través de la vida adulta (27). Dos regiones cerebrales emocionales básicas, la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial, muestran poca disminución estructural y funcional durante el envejecimiento. En comparación con los adultos más jóvenes, los adultos mayores reaccionan menos en situaciones negativas, ignoran estímulos negativos irrelevantes mejor y recuerdan relativamente más la información positiva que negativa La Evitación de los adultos mayores sanos de procesar estímulos negativos puede contribuir a cuidar el bienestar emocional (28).

Los estudios con RMCf en adultos mayores muestran una mayor actividad en la corteza prefrontal medial (PFC) y PFC ventrolateral en respuesta a los estímulos positivos frente a los negativos (29). En comparación con los adultos jóvenes, los adultos mayores tenían una mayor conectividad funcional entre la amígdala derecha y la corteza cingulada anterior ventral, lo que posiblemente refleja una mayor regulación emocional. A la inversa, los adultos mayores mostraron una conectividad funcional disminuida con las regiones cerebrales posteriores, lo que probablemente refleja un procesamiento perceptivo disminuido. Por lo tanto, las diferencias relacionadas con la edad en la evaluación de estímulos con valencia negativa podrían reflejar una disminución en el procesamiento perceptivo de estos estímulos, así como la participación de procesos de control que inhiben la respuesta a la emoción negativa.

SOC Teoría Baltes 1990 (34)

Dicha teoría describe los procesos generales de regulación del desarrollo a lo largo del ciclo vital. La selección, optimización y compensación son consideradas procesos universales de regulación del desarrollo que pueden variar en su expresión fenotípica.

Selección de vías, preferencias u objetivos en relación con el desarrollo, la optimización del funcionamiento por medio de la adquisición, el refinamiento de recursos y habilidades, el mantenimiento del funcionamiento ante las pérdidas, y el declive por medio de la compensación.

Teoría de la Selectividad Socioemocional (30)

Postula que con el envejecimiento se produce un cambio

motivacional.

Las metas, su significado y la optimización de su experiencia.

La paradoja del bienestar en la vejez. La mayor experiencia acumulada por las personas mayores a lo largo de su vida, les proporcionaría mayor capacidad para controlar sus emociones. Con la edad, la calidad de las emociones puede no solo cambiar de tono negativo a positivo, sino también de activo a pasivo.

Exaltación a Serenidad agitación ansiedad ira a sosiego.

Los adultos mayores presentan

- Muestras de flexibilidad en la resolución de problemas.
- Utilizan estrategias de regulación emocional.
- Disminuyen la cantidad de recursos necesarios para mantener o recuperar el bienestar emocional.

- Esto corrobora los hallazgos de una trayectoria de desarrollo positiva y flexible para el control de las emociones con la edad.

En la interacción entre cognición y emoción las personas mayores son más eficaces que los jóvenes para resolver conflictos sociales que conllevan una gran carga emocional. Adaptan mejor sus estrategias de solución de problemas en función del tipo de problema concreto que se debe solucionar.

Adaptan su vida y emociones al tiempo restante que les queda por vivir. El tiempo que resta de existencia juega un papel fundamental en la fijación de objetivos vitales, deseos y expectativas (31).

Bibliografía

1. Fjell AM, Walhovd KB. Structural Brain changes in aging; courses and cognitive consequences. *Rev Neurosci* 2010;21(3): 187-221.
2. Kaasinen V, Viikman H, Hietala J, Nägren K, Helenius H, Olsson H, Farde L, Rinne J. Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiol Aging*. 2000 Sep-Oct; 21(5): 683-8.
3. Rolls ET, Deco G. Stochastic cortical neurodynamics underlying the memory and cognitive changes in aging. *Neurobiol Learn Mem* 2014; 118C: 150-61.
4. Maquestiaux F. Qualitative attentional changes with age in doing two tasks at once *Psychonomic Bulletin & Review* Feb 2016, Vol 23, Is 1, pp 54-61.
5. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberg U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*. 2012 May;16(5): 292-305.
6. Belsky DW, Caspi A, Cohen HJ, Kraus WE, Ramrakha S, Poulton R, Moffitt TE.
7. Baltes, P.B. (1987). Theoretical propositions of life-span developmental psychology: on the dynamics between growth and decline. *Developmental Psychology*, 23, 611-626.
8. Cabeza R, Nyberg L, Park DC (2004). Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging. Oxford University Press.
9. Siman-Tov T, Bosak N, Sprecher E, Paz R, Eran A, Aharon-Peretz J, Kahn I. Early Age-Related Functional Connectivity Decline in High-Order Cognitive Networks *Front. Aging Neurosci.*, 10 Jan 2017.
10. Raz N, & Rodrigue K (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 30(6), 730-48.
11. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci*. 2003 Apr 15;23(8): 3295-301.
12. Dennis N, & Cabeza R. Neuroimaging of Healthy Cognitive Aging. In F. Craik & T. Salthouse, The Handbook of Aging and Cognition (3rd Editio., pp. 1- 54). New York: Psychology Press. 2008.
13. Pakkenberg B, Pelvig D, Marner L, Bundgaard MJ, Gundersen HJ, Nyengaard JR, Regeur L. Aging and the human neocortex. *Exp Gerontol*. 2003. Jan-Feb;38(1-2): 95-9.
14. Hof P, Mobbs Ch. editors Functional Neurobiology of Aging. 1st Edition: Academic Press 15th Dec 2000. Page: 960.
15. Wen W, Zhu W, He Y, Kochan NA, Reppermund S, Slavin MJ, et al. Discrete neuroanatomical networks are associated with specific cognitive abilities in old sge. 2011 Jan 26;31(4): 1204-12.
16. Park DC. Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol*. 2009;60: 173-96.
17. Liu K, Yao S, Chen K, Zhang J, Yao L, Li K, Jin Z, Guo X. Structural Brain Network Changes across the Adult Lifespan. *Front Aging Neurosci*. 2017 Aug 17; 9: 275.
18. Barulli D, Stern Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci*. 2013 Oct;17(10): 502-9.
19. Reuter-Lorenz PA, Park DC. How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition *Neuropsychology Review* Ausgabe 3/2014.
20. Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*. 2008 May;18(5): 1201-9.
21. Reuter-Lorenz PA, & Cappell KA (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 177-182.
22. Dew IT, Buchler N, Dobbins IG, Cabeza R Where is ELSA? The early to late shift in aging *Cereb Cortex*. 2012 Nov; 22(11): 2542-53.
23. Hoyau E, Boudiaf N, Cousin E, Pichat C, Fournet N, Krainik A, Jaillard A, Baciou M. Aging Modulates the Hemispheric Specialization during Word Production *Front Aging Neurosci*. 2017 May 9; 9:125.
24. Fischer F, Wolf D, Scheurich A, Fellgiebel A. Association of Structural Global Brain Network Properties with Intelligence in Normal Aging *PLOS Jan* 22, 2014.
25. Miller JL, Prinzi L, Mittenberg W, Meyer A. Changes in intellectual functioning associated with normal aging. *Archives of Clinical Neuropsychology* 09/2009; 24(7): 681-8. *Trends Cogn Sci*. 2012 May;16(5): 292-305.
26. Kasniak AW, Menchola M. Behavioral Neuroscience of emotion in aging. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;10: 51-66.
27. Nashiro K, Sakaki M, Mather M. Age differences in brain activity during emotion processing: reflections of age Related decline or increased emotion regulation? *Gerontology*, 2012.58 (2). pp. 156-163.
28. Mather M. The emotion paradox in the aging brain. *Ann. N. Acad Sci* 2012 Mar;1251: 33-49.
29. Ritchey M, Bessette-Symons B, Hayes SM, Cabeza R. Emotion processing in the aging brain is modulated by semantic elaboration. *Neuropsychologia*. 2011 Mar;49(4): 640-50.
30. Castersen LL. Motivation for social contact across the life span: a theory of socioemotional selectivity *Nebr Symp Motiv*. 1992;40: 209-54.
31. Yanguas JJ, Prieto D, Buiza C, Etxeberria, Galdona N, Urdaneta E y col. Las dimensiones subjetivas del envejecimiento. *Caixa Catalunya, Premio Imerso Infanta Cristina*, 2008.
32. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *NeuroImage*. 2002;7(3): 1394-402.
33. Escobar Izquierdo A. Envejecimiento cerebral normal *Revista Mexicana de Neurociencia* 2001; 2(4): 197-202.
34. Baltes PB, Baltes MM. "Psychological Perspectives on Successful Aging: The Model of Selective Optimization with Compensation". In *Successful Aging: Perspectives from the Behavioral Sciences*. Edited by PB Baltes, MM Baltes. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 1990. Pages 1-34.
35. Shohamy D, Wimmer GE. Dopamine and the cost of aging. *Nat Neurosci*. 2013 May; 16(5):519-21.

