

José Luis Bonet
Pablo Martino
Andrés Carlos Ragusa

Fisiopatología del estrés y la inflamación en la depresión y la declinación cognitiva

Apuntes para su tratamiento



Gador

Nexdia®

escitalopram

Un día mejor



- Efectivo en tratamiento de la depresión mayor y la ansiedad generalizada.^{1,2}
- Primera línea de tratamiento en depresión y ansiedad.^{3,4}

Indicaciones⁵:

- Tratamiento de episodios depresivos mayores.
- Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social).
- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
- Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.



10 - 20 mg x 28
comprimidos recubiertos

Referencias: **1.** Davidson JR, et al. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety*. 2004;19(4):234-40. **2.** Boulenger JP, et al. A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin*. 2006 ;22(7):1331-1341. **3.** Kennedy SH, et al. CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 ;61(9):540-60. **4.** Bandelow B, et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 ;30(4):183-92. **5.** Prospecto de Nexdia®. FUR ANMAT: Marzo 2022.



Para más información
sobre NEXDIA® visite
www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud,
prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos
sin autorización de Gadur S.A.

 Gadur



CONTENIDO.

PRÓLOGO	2
DOS MODELOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DEPRESIÓN: DESREGULACIÓN DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y DE LA INFLAMACIÓN	4
INFLAMACIÓN Y DETERIORO COGNITIVO: UNA PUESTA AL DÍA	14
MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS	21

Suplemento de Vertex Revista Argentina de Psiquiatría,
Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.
Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación trimestral de Polemos SA.
Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista ni de Gador S.A.
y son de exclusiva responsabilidad de sus autores. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar

Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com



PRÓLOGO




La desafiante pregunta que se hace Naasim Ghaemi: “¿Por qué no tenemos mejores medicamentos en psiquiatría?” (Ghaemi, 2023) apunta a un tema de discusión teórica y clínica central en la psiquiatría actual. Coincidentemente, otro importante autor e investigador, Carmine Pariante afirma: “estamos utilizando medicamentos psicotrópicos para afectar a sistemas bioquímicos que pueden no estar directamente implicados en el mecanismo de la enfermedad o trastorno mental para el que se prescriben” (Pariante, 2018). A algo similar apunta Moncrieff cuando explora una interpretación alternativa del funcionamiento de los fármacos psiquiátricos, denominada “modelo de acción farmacológica centrado en el fármaco”, a diferencia del actual “modelo centrado en la enfermedad”. El modelo centrado en el fármaco hace hincapié en que los fármacos psiquiátricos afectan los estados mentales y el comportamiento, modificando los procesos cerebrales “normales”, es decir, no necesariamente patológicos; este efecto pueden mejorar los problemas emocionales y conductuales que constituyen los síntomas de los trastornos mentales, pero no quiere decir que estén actuando sobre alteraciones o desequilibrios producto de la enfermedad (Moncrieff, 2018); es decir, que mejoran los síntomas y el estado de los pacientes con problemas mentales, pero eso se puede deber a su efecto sobre procesos mentales no necesariamente patológicos.

Pareciera que se está instalando la idea de que uno de los problemas para el desarrollo de fármacos y tratamientos en la psiquiatría actual sería que son tratamientos para los síntomas, en lugar de tratar el proceso de la enfermedad subyacente. En este sentido, Ghaemi observando lo sucedido en otras especialidades de la medicina, aporta el concepto de “terapias modificadoras de la enfermedad”. Esto es que, partiendo del conocimiento de la fisiopatología, se ha logrado el desarrollo de tratamientos modificadores de la enfermedad como, por ejemplo, fármacos



dirigidos al sistema inmunitario en la esclerosis múltiple o fármacos hipolipemiantes y antihipertensivos que modifican ciertos procesos biológicos que conducen al infarto de miocardio. A través del conocimiento de la fisiopatología, se puede modificar el proceso de la enfermedad y generar importantes avances en sus resultados: menos infartos de miocardio o menos recidivas malignas en oncología. El proceso de modificación de la enfermedad en psiquiatría implicaría actuar sobre la fisiopatología de la enfermedad, no solamente sobre los síntomas; y la eficacia de la intervención se demostraría mejorando el curso clínico, previniendo las recaídas y deteniendo el deterioro crónico y la mortalidad. Por lo tanto, emerge como esencial focalizar los esfuerzos en el conocimiento de la fisiopatología de la Depresión Mayor, la Esquizofrenia o el Trastorno Bipolar, para intervenir y modificar el proceso a fin obtener los consiguientes efectos clínicos (Ghaemi, 2022, 2023; Nemeroff, 2020).

La incorporación de la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos permitiría encontrar biomarcadores, homogeneizar subgrupos de pacientes y encontrar intervenciones terapéuticas dirigidas a los mecanismos alterados en la enfermedad. Enfatizar en la fisiopatología evitaría enfoques reduccionistas en vías biológicas únicas o “singles” que impide entender la manera en que interactúan y se modulan entre sí, tanto en el cerebro como en el resto del cuerpo; es decir, obtener una comprensión de la interacción compleja entre estos factores fisiopatológicos, en lugar de centrarse en ellos en forma aislada. Podría explicarse así, por ejemplo, la heterogeneidad significativa encontrada en pacientes deprimidos en los que vemos que los hallazgos específicos se encuentran solamente en una fracción de los mismos. Enfocarse en un solo factor biológico aislado puede pasar totalmente por alto la verdadera naturaleza de la depresión como una enfermedad en la que estos diferentes factores interactúan y se estimulan entre sí, confundiendo una parte del proceso como la “causa” de la enfermedad misma, con lo que podría perderse la explicación de la verdadera naturaleza de la enfermedad (Nemeroff, 2020).

A pesar de todo lo anterior, en este trabajo queremos resaltar que en psiquiatría contamos con importante evidencia de dos modelos fisiopatológicos explicativos a los que no siempre se los reconoce. Uno,

postulado desde hace años, es el modelo de la desregulación de la respuesta de estrés, y el otro, más reciente, es el modelo de la desregulación de la inflamación y de la respuesta inmune. Ambos nos muestran una concepción fisiopatológica, que nos permite entender las relaciones entre los diferentes sistemas, generando procesos locales, generales e inespecíficos, que operan conjuntamente para generar una respuesta adaptativa, y la pérdida de su regulación normal surge como enfermedad. Estas características nos ofrecen una explicación plausible desde los cambios moleculares, fisiológicos, la sintomatología clínica resultante y el mecanismo de acción de los fármacos utilizados en su terapéutica; a partir de esto último, consideramos que podrían entrar en la “categoría” de terapias modificadoras de enfermedad, y no solamente tener una acción sintomática.


Otro tratamiento habitual en psiquiatría es la psicoterapia que, cuando es efectiva y logra modificar la capacidad de evaluación cognitiva y de afrontamiento o resignificar situaciones de la vida del sujeto, podría considerarse como una “modificadora de enfermedad”, pero este importante punto excede el objetivo de este trabajo.

Es conocido que en la respuesta inmune como en la respuesta de estrés, el sistema inmune (SI) y el sistema endocrino (SE) funcionan de una manera interactiva, complementaria, como el resto de los sistemas corporales; por ejemplo, el cortisol, producto del eje HPA, interviene muy activamente en la función inmunológica dado que es una de las principales hormonas de frenado y ajuste de la respuesta inflamatoria y otras importantes funciones inmunes (Dantzer, 2008; BloTong RL, 2023; Woo Koo, 2020).

En esta revisión se van a estudiar dos mecanismos fisiopatológicos novedosos, luego, se informará sobre la evidencia de la participación de esos mecanismos en dos estados clínicos centrales como la depresión, y, a continuación, la relación de neuroinflamación y declinación cognitiva, para, finalmente, abordar el tema de cómo el tratamiento con drogas, mal llamadas “antidepresivas”, interactúan con esos mecanismos fisiopatológicos que tomaremos en forma separada en el intento de lograr una mejor y más didáctica exposición.

José Luis Bonet

DOS MODELOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DEPRESIÓN: DESREGULACIÓN DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y DE LA INFLAMACIÓN


El trastorno depresivo mayor (TDM) es un problema central en la salud pública actual que afecta a unos 322 millones de personas en el mundo (Herrman, 2019). En los Estados Unidos, la prevalencia del TDM a lo largo de la vida es del 21 % en las mujeres y del 11-13 % en los hombres (Kessler, 2003; Herrman, 2019). En Argentina, la prevalencia a lo largo de la vida del TDM y de los trastornos del estado de ánimo es del 8,7 % (Stagnaro, 2018). Esto se asocia con una reducción significativa de la esperanza de vida, dado que es una de las principales causas de suicidio (Han, 2021) e incrementa significativamente el riesgo de enfermedades médicas muy prevalentes, como las cardio y cerebrovasculares, la diabetes, el cáncer, la progresión del HIV y otras enfermedades inmunoinflamatorias y autoinmunes (Pennix, 2011; Beruel, 2020). Estos datos de la morbilidad y la mortalidad asociadas convierten a la depresión en la primera causa de discapacidad en todo el mundo y esto ejerce una extraordinaria carga económica sobre la sociedad (Han, 2021).

En la actualidad, las teorías sobre la fisiopatología de la depresión se centran en las hipótesis del agotamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos, de la pérdida de la neuroplasticidad, de la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y la de la vulnerabilidad neurobiológica; de la neuroinflamación, de varios modelos psicológicos, y del modelo del “neurocircuitismo”, cada una con evidencias importantes, limitaciones y, además, complementariedades entre ellas.

En este capítulo nos enfocaremos en los modelos fisiopatológicos que demuestran cuáles respuestas adaptativas, en ciertas circunstancias, se desregulan y devienen desadaptativas generando enfermedades somáticas y mentales.

José Luis Bonet

Médico Psiquiatra
 Director de la Maestría de Psicoinmunoendocrinología, Facultad de Medicina, Universidad Favaloro.



1. El modelo de la desregulación de la respuesta de estrés: nuevos aportes

Décadas de investigación han tratado de identificar los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales el estrés contribuye al desencadenamiento o exacerbación de trastornos psiquiátricos como la ansiedad, el trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Estos tienen tasas de prevalencia muy altas, están estrechamente relacionados entre sí: la comorbilidad del TDM con la ansiedad es superior al 60 %, y se calcula que el 50-70 % de los individuos diagnosticados de TEPT cumplen criterios de ansiedad y/o depresión, por lo que constituyen un importante problema de salud pública (Aspesi, 2018; Almeida, 2021).

Se considera que los estímulos estresantes, sobre todo psicosociales, activan múltiples sistemas corporales constituyendo una respuesta adaptativa psicológica, conductual, neural, inmunológica, metabólica y neuroendocrina, al servicio de la adaptación y la supervivencia; esta respuesta se mantiene regulada en forma sostenida y adecuada mientras dure la amenaza o hasta que deje de ser necesaria, entonces la respuesta se frena o cesa.

Para que se despliegue esta respuesta, se activa el circuito de estrés en el cerebro que incluye el núcleo paraventricular del hipotálamo, la amígdala, y el locus coeruleus que conforman un circuito de activación y retroalimentación positiva; la corteza prefrontal en cambio tiene una función de “frenado” o inhibitoria. Este circuito cerebral activa el eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA), el sistema nervioso simpático (SNS), la rama innata o pro-inflamatoria de la inmunidad, y otros ejes hormonales periféricos. Al mismo tiempo se ponen en marcha mecanismos reguladores que generan un circuito de retroalimentación negativa, de los cuales el más importante es la secreción de cortisol liberado en las glándulas suprarrenales, que ingresa nuevamente al cerebro, se une a los receptores de glucocorticoides (GR) del hipocampo, hipotálamo e hipófisis, inhibiendo o frenando el eje HPA y todo el circuito de estrés, cerebral y periférico (Gold, 2015; Menke, 2019).

Es fácil de comprobar que las respuestas adaptativas, esenciales para la supervivencia, pueden desregularse y provocar enfermedades, como la respuesta inmunológica o el dolor. Cuando la respuesta se desregula, ejerce efectos importantes sobre los mecanismos fisiológicos, tanto en niveles neuroendocrinos, moleculares, metabólicos, inmunes y neuronales como también en las funciones mentales, emocionales y conductuales que conducen a cambios duraderos en el funcionamiento en general.

En ese sentido, Chrousos y Gold, en su icónico trabajo de 1992, sostienen que la depresión y otros tras-

tornos relacionados con el estrés representan una respuesta adaptativa desregulada: una respuesta al estrés que no ha sido debidamente frenada (Gold, 2002). Frente al estrés cotidiano se produce una reacción excesiva que conduce a una desregulación del eje HPA, de la amígdala, del locus coeruleus/sistema simpático-adreno-medular, y a una función disminuida de la CPF. La activación sostenida de la amígdala acentúa aún más las funciones neuroendocrinas y autonómicas del sistema del estrés. A nivel molecular, la actividad de los sistemas cerebrales de glutamato, norepinefrina y citoquinas aumentan de forma significativa y persistente. La actividad dopaminérgica del núcleo accumbens disminuye y aparece la anhedonia. El córtex prefrontal subgenual está funcionalmente deteriorado y su tamaño se reduce hasta un 40 %. Concomitantemente, la sinapsis de estrés por la acción sinérgica de la hipercortisolemia y el exceso de glutamato, lo cual altera la neurogénesis y la neuroplasticidad, disminuye significativamente (Chrousos, 1992; Gold, 2015).

Como podemos ver, esta desregulación genera una respuesta de estrés intensa y persistente que se observa más claramente en el subtipo melancólico del TDM (la antigua melancolía), mientras que la depresión atípica se asemeja a una respuesta de estrés que ha sido excesivamente inhibida (Gold, 2015). Esta misma desregulación se manifiesta en los síntomas psicológicos emocionales: la activación adaptativa durante el estrés se transforma en hiperactividad disfórica y ansiedad, el incremento del alerta y vigilancia, en hipervigilancia; el incremento de la cognición, la memoria y la atención, en la focalización en ideas depresivas que alteran la capacidad de recordar, decidir, aprender y resolver problemas; la disminución moderada del apetito, crecimiento y la reproducción, en anorexia, hipogonadismo hipotalámico y disminución de la libido.

Esta desregulación tiene como uno de los principales mecanismos la pérdida de la eficacia de la función del receptor de corticoides en el cerebro. Este, componente central en el proceso de retroalimentación negativa, funciona de una manera ineficaz, fenómeno denominado por algunos autores como *down regulation*, pérdida del balance MR/GR, o “resistencia” del receptor al cortisol (Holsboer, 2000; Gold, 2015, de Kloet, 2023; Nemeroff, 2020).

Si bien esto es bien conocido y cuenta con un fuerte cuerpo de evidencia, actualmente podemos tener una comprensión mayor de esa disfunción a través de los aportes de la epigenética, el “programming” y la biología molecular. En estos últimos años se ha producido un incremento muy significativo de publicaciones que evidencian que uno de los factores de riesgo más específicos para la depresión, el TEPT y

el suicidio, son los eventos traumáticos o la adversidad temprana durante el tercer trimestre del embarazo o los primeros años de la vida. Etapa en la que se encuentra la mayor plasticidad fenotípica, y en la cual el ambiente psicosocial adverso se transforma en modificaciones epigenéticas, no solo estables a lo largo de la vida, sino que pueden transmitirse a las generaciones posteriores (Yehuda, 2016). Las experiencias psicosociales adversas, mediante modificaciones epigenéticas, producen efectos sostenidos en la expresión y función de genes, alterando tanto la expresión como la sensibilidad de los GR, alterando la regulación del eje HPA. Estas modificaciones epigenéticas generan o el silenciamiento (metilación del ADN) o ciertos polimorfismos que alteran la codificación o el funcionamiento de dicho receptor. Esto termina generando un sujeto con un fenotipo hiperreactivo al estrés, incrementando la intensidad y duración del mismo y produciendo hiperreactividad ante el estrés en la vida posterior, lo cual conduce a una vulnerabilidad durante toda la existencia constituyendo un factor de riesgo, no solo para enfermedades mentales sino también somáticas (Binder, 2018; Hakamata, 2022; Alameda, 2022; Wadji, 2013; Matosin, 2017; Jia-Hui, 2023; Szyf, 2019; Soliva-Estruch, 2023).

Como vemos, el maltrato, la adversidad y los traumas en la infancia influyen sustancialmente en la regulación del eje HPA. Desde el trabajo inicial de McGowan, quien encontró un incremento en la metilación del gen promotor del receptor de glucocorticoides específico (NR3C1), niveles reducidos de ARNm de los GR determinan una expresión de los GR disminuida en el hipocampo de suicidas con historia de abuso y maltrato en la infancia comparado con el de sujetos suicidas sin historia de maltrato (McGowan, 2009). La disminución de la expresión de los GR indica menos lugares de ligadura, y la metilación implica un funcionamiento alterado o resistencia y, por lo tanto, un sistema de “frenado” inadecuado con la disregulación de la respuesta de estrés. Estos hallazgos confirman resultados preclínicos y sugieren un efecto común del cuidado parental en la regulación epigenética de la expresión y sensibilidad del GR (de Kloet, 2023; Alameda 2022).

Con respecto a la regulación del eje HPA, en los últimos años se ha descrito otro regulador funcional del receptor GR y por lo tanto de la respuesta de estrés, que es la proteína FKBP5 (FK506 binding protein 5). Asimismo, se ha encontrado una correlación muy significativa entre la función de la FKBP5 con varias afecciones relacionadas con el estrés, como la depresión mayor, el trastorno bipolar, el trauma infantil y el trastorno de estrés posttraumático y el comportamiento agresivo y suicida (McGowan, 2009; Binder, 2008; Klengel, 2013).

La proteína FKBP5 es inducida por la activación del GR por el cortisol y proporciona un loop intracelular de retroalimentación negativa ultracorto, que modula la sensibilidad del mismo GR. Cuando existe un exceso o sobreexpresión de FKBP5 disminuye la sensibilidad de los GR, reduce la afinidad de unión con el cortisol y la translocación del complejo receptor al núcleo de forma menos eficiente. La sobreexpresión persistente de FKBP5 provoca una alteración en la terminación de la respuesta al estrés, incluida la activación prolongada del GR (McGowan, 2009; Binder, 2008; Klengel, 2013).

Es interesante comprobar que en niños expuestos a maltrato, adversidad y trauma infantil se ha observado la presencia de polimorfismos funcionales del FKBP5, por ejemplo, el alelo de riesgo del rs1360780, que aumentaban el riesgo a padecer TEPT, depresión e intentos de suicidio en la adultez (Binder, 2008). Esto sugiere que modificaciones epigenéticas en la regulación del sistema de estrés se producen en respuesta a adversidades en etapas tempranas de la vida y pueden perdurar en la edad adulta para aumentar el riesgo de desarrollo de un trastorno psiquiátrico grave. Se ha demostrado que la presencia de ciertos polimorfismos del FKBP5 están asociados a una regulación diferencial de la expresión del ARNm del FKBP5 tras la activación de los GR y a diferencias en la sensibilidad de los GR (Alameda, 2019; Binder, 2019; Hartmann 2021). Los polimorfismos en FKBP5 (rs1360780, rs9296158, rs3800373 y rs9470080) se asocian e interactúan con trauma temprano o abuso infantil para predecir TEPT, intentos de suicidio y depresión (Binder, 2013, 2019; Arnett, 2016; Alameda, 2022; Hakamata, 2022).

En conclusión, podemos considerar que la pérdida de la regulación normal o disregulación del eje HPA es, quizás, la alteración fisiopatológica más estudiada, mejor descrita, y que mejor explica los trastornos relacionados con el estrés y la depresión, (Holsboer, 2000; Gold, 2015; de Kloet, 2023). Al mismo tiempo, contamos con evidencia de que para conseguir la mejoría clínica de los pacientes es necesaria la recuperación de esta regulación o la normalización del eje HPA como factor relevante para un tratamiento exitoso; por lo tanto, el eje HPA puede ser un objetivo adecuado para intervenciones terapéuticas más eficaces.

En este sentido, desde hace mucho se sabe que los medicamentos antidepresivos, entre otros efectos, actúan mejorando o favoreciendo la up-regulation de la función de los GR en el hipocampo, en el hipotálamo, y en otros sitios del cerebro. Existen diferentes estudios que demuestran que los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS), la moclobemida, la tianeptina y las benzodiazepinas han demostrado que

normalizan el eje HPA, además de sus acciones farmacológicas conocidas sobre la recaptación de neurotransmisores y la regulación de receptores pre y postsinápticos, y que también pueden inducir cambios en el eje HPA asociados a sus efectos terapéuticos. Este efecto sobre el eje HPA se logra “up regulando” la acción del receptor de corticoides, en el hipotálamo, la amígdala y otros lugares vinculados con la respuesta de estrés en el cerebro (Holsboer, 2000; Ising, 2019; Matosin, 2019; Beruel, 2020; Tafet, 2021).

De este modo, describimos un “modelo fisiopatológico” (Figura 1) relacionado con trastornos psiquiátricos como la depresión. Si bien no es un modelo completo, contamos con evidencia de sus factores de riesgo, su fisiopatología, su clínica, sus biomarcadores y su tratamiento específico.

Figura 1. Cascada de eventos según el modelo fisiopatológico



2. El modelo de la desregulación de la respuesta inmune: inflamación y neuroinflamación en la depresión

Está bien establecido que existe un rico y complejo sistema de señales y comunicación bidireccional entre el sistema inmune (SI) y el sistema nervioso central (SNC), a partir de lo cual, recientemente se ha reconocido el importante papel del SI en los trastornos mentales, neurológicos y psiquiátricos, transformándose en un campo de investigación muy activo. A tal punto que algunos autores proponen la necesidad actual de considerar una subespecialidad llamada “inmunopsiquiatría” (Pariante, 2021).

Las funciones cerebrales pueden modular la actividad del sistema inmunológico, y viceversa, que se describe como una *cross-talk* o conversación cruzada cerebro/inmunidad. En resumen, las interacciones funcionales entre el SNC, el SI y el sistema endocrino (SE) conforman una red fisiológica reguladora para

optimizar la supervivencia, la respuesta defensiva y la respuesta al estrés no solo infeccioso del organismo (Dantzer, 2008).

La respuesta inmune, como la respuesta de estrés, es una respuesta defensiva y adaptativa temporaria que, en determinadas circunstancias, puede desregularse y volverse desadaptativa, cuando se prolonga en exceso o es de una intensidad desmedida; por ejemplo, la inflamación deviene en inflamación patológica cuando mecanismos homeostáticos que normalmente desactivan dicha respuesta no funcionan de manera adecuada.

La inflamación incluye una respuesta febril, inflamatoria, metabólica, y una respuesta conductual y emocional llamada “conducta de enfermedad” (*sickness behavior*). Esta se manifiesta clínicamente por una serie de síntomas inespecíficos como fatiga, anorexia, disminución del interés social y sexual, anhedonia, ánimo depresivo y dolor. Este estado constituye el “componente subjetivo” de la enfermedad (uno “se siente enfermo” y se “comporta como enfermo”). El objetivo biológico central es optimizar la defensa, contrarrestar la infección y el potencial daño, para lo cual el cerebro resetea las prioridades del organismo y permite al sujeto en riesgo enfrentar de una manera más eficiente la enfermedad. Células inmunes cerebrales producen citoquinas (CTQ) que actúan sobre redes neurales, pero la alteración de esta respuesta deviene en un proceso que veremos más adelante llamado “neuroinflamación”, que puede conducir a trastornos funcionales y neuropsiquiátricos como la depresión.

La respuesta inmune se activa ante una gama muy amplia de estados infecciosos, inflamatorios, daño corporal y hasta estrés psicosocial; no obstante, en algunas situaciones particulares esta respuesta se activa cuando no existe una enfermedad, es decir, el sujeto “se siente enfermo”, tiene síntomas y actitud de enfermedad, pero no hay una enfermedad. El estrés psicosocial es un fuerte estímulo para que células inmunes periféricas activen citoquinas (CTQ) pro inflamatorias que actúan como señales, que son reconocidas e interpretadas por el cerebro (Dantzer, 2009) como moléculas que señalan “enfermedad” y “peligro”.

Uno de los mecanismos fundamentales de la función inmune es la inflamación, mecanismo de defensa asociado a la activación de la rama innata o inespecífica de la inmunidad, a través de un complejo sistema de señalización en el que intervienen las CTQ pro inflamatorias IL-1, IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y múltiples tipos celulares (ej., macrófagos, neutrófilos y células de la microglía o microglías). Se la reconoce como un mecanismo fisiopatológico fundamental, “...uno de los principales descubrimientos científicos de la década”, que participa en casi todas las enfermedades crónicas más prevalentes. Las CTQ

pro inflamatorias periféricas activadas actúan sobre el SNC a través de vías aferentes neurales y humorales e inducen a las microglías a producir y liberar CTQ locales para organizar la respuesta a la enfermedad. Este sistema es el llamado “sistema de CTQ cerebral” y actualmente existe un gran interés por investigar las respuestas inflamatorias localizadas en el SNC, lo que se conoce como “neuroinflamación”.

En este sentido, se está estudiando muy exhaustivamente la participación del mecanismo de neuroinflamación en varias situaciones clínicas centrales para la medicina y la investigación actual: neuroinflamación y depresión, neuroinflamación y declinación cognitiva, y neuroinflamación y síntomas somáticos como la fatiga, el dolor crónico, y otras patologías neuropsiquiátricas. A continuación se pondrá foco en revisar la evidencia actual de la participación de la neuroinflamación en la depresión, su fisiopatología y su lugar en el tratamiento de ese trastorno.

a. Inflamación, neuroinflamación y depresión: mecanismos fisiopatológicos

La activación de mecanismos inflamatorios en pacientes deprimidos es conocida desde hace mucho tiempo (Maes, 1996), pero, en un reciente editorial, Carmine Pariante afirma que “el incremento de biomarcadores periféricos de inflamación en sujetos deprimidos es un hallazgo biológico incontrovertible” (Pariante, 2021). Este hallazgo ha sido replicado por muchos estudios clínicos y epidemiológicos; se han realizado metanálisis que reúnen una gran cantidad de pacientes, como el estudio del Biobanco del Reino Unido con casi 27.000 sujetos con depresión, e incluso en Argentina, que encontraron que altos niveles de TNF- α se asocian a síntomas de depresión en profesionales de la salud de un hospital (Martino & Bonet, 2021). La mayoría de los pacientes deprimidos tienen biomarcadores de inflamación elevados, incluso después de ajustar los factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el uso de antidepresivos, antecedentes de experiencias adversas en la infancia, circunstancias socioeconómicas bajas y mala calidad de salud (Pitharouli, 2021; Hassamal, 2023; Branchi, 2021; Osimo, 2019).

A pesar de estas evidencias, persisten temas controversiales como son el determinar si la neuroinflamación es producto de una desregulación de la respuesta adaptativa, y entonces es un mecanismo general de la fisiopatología del TDM, o si se presenta solo en un subgrupo de pacientes con ciertas características especiales o determinar si los biomarcadores inflamatorios pueden ser de utilidad para estratificar grupos de pacientes o incrementar la precisión diagnóstica y el pronóstico. Otro tema importante es verificar si las drogas antiinflamatorias tienen un rol en el

tratamiento del TDM (Pariante, 2021; Beruel, 2020).

La respuesta inmunológica adaptativa necesita tener una regulación muy ajustada porque puede generar patologías como las autoinmunes o inflamatorias crónicas severas y otras. Entonces, como toda respuesta defensiva y adaptativa, la respuesta de estrés, en ciertas circunstancias puede desregularse y devenir en anormal o patológica, generando o aumentando el riesgo de padecer enfermedades. Esto sucede cuando la activación de CTQ pro inflamatorias ocurre fuera de contexto en ausencia de estímulos infecciosos, inflamatorios, etc., cuando es de una duración exagerada, como sucede cuando existe una producción exagerada o por más tiempo de CTQ y cuando fallan las moléculas antiinflamatorias regulatorias, intra y extra SI, que frenan la activación inmune. Esto último se vio claramente durante la pandemia del COVID-19, y la aparición del *long Covid* (Wook Koo, 2020; Kappelmann, 2021; Dantzer, 2020).

Como vimos más arriba, la conducta de enfermedad es el componente conductual y emocional de la respuesta inmune y lo que genera la sensación subjetiva de enfermedad. Si observamos las características clínicas veremos que son similares a los que se encuentran en la depresión (fatiga, anhedonia, anorexia, desgano, tendencia al aislamiento, ánimo deprimido, disminución de la motivación social, disminución de la actividad psíquica, déficit de concentración y aprendizaje, etc.). Cuando esta respuesta se desregula, puede devenir en un cuadro depresivo. Los circuitos neurales que intervienen se sensibilizan (Dantzer, 2009).

Esto se ve muy claramente cuando se utiliza CTQ como terapia en pacientes para el tratamiento de la Hepatitis C crónica o la IL-6 y IL-2 para algunos tipos de cáncer. Se encontró que la inmunoterapia con CTQ inducía rápidamente un núcleo de síntomas neurovegetativos que incluían fatiga, dolor, disminución del apetito, y trastornos del sueño en la mayor parte de los pacientes con cáncer o con hepatitis C tratados con IFN α y/o IL-2. Después de unos días o semanas, dependiendo de la dosis administrada de CTQ el 30 % al 50 % de los pacientes desarrollaron síntomas psicológicos tales como depresión, sentimientos de inutilidad, culpa e ideación suicida hasta que culminó con un episodio depresivo mayor. Como no todos los pacientes que reciben inmunoterapia finalmente desarrollan depresión clínica, es importante determinar los factores de riesgo de estos efectos secundarios.

La relevancia de depresión clínica inducida por la inmunoterapia de CTQ, o el *long COVID* resulta muy útil como un modelo para comprender la relación entre la desregulación de la inflamación y la depresión. Inicialmente se pensó que los cambios inmunes eran inducidos por las dosis masivas de CTQ que se ad-

ministran a los pacientes. Sin embargo, estudios más recientes con dosis bajas se observó que ocurren situaciones similares. De todo esto se concluye que la aparición de estado de ánimo depresivo se asocia con aumento de la producción de CTQ pro inflamatorias (Capuron, 2011; Miller, 2016).

Con el avance de la investigación, se han planteado una serie de mecanismos moleculares y celulares que explican la vulnerabilidad a la depresión generada por la neuroinflamación, aunque últimamente se distinguen dos mecanismos fisiopatológicos entre los más investigados y conocidos, que al mismo tiempo pueden ser complementarios: la vía de la quinurenina, y la vía de la hiperactividad de la microglía.

b. Neuroinflamación y vulnerabilidad a la depresión: la vía de la quinurenina

Ya en 2008 Dantzer y otros autores consideraron esta vía como la base fisiopatológica de la neuroinflamación y la vulnerabilidad incrementada a la depresión (Dantzer, 2008). El triptófano es un aminoácido esencial necesario para la síntesis de proteínas y precursor de la serotonina (5-HT); normalmente, la mayor parte del triptófano de la dieta (>95 %) se degrada oxidativamente en el hígado a través de la vía de la quinurenina y sólo una pequeña parte se utiliza para la síntesis de 5-HT. La oxidación del triptófano está catalizada por las enzimas triptófano dioxigenasa (TDO) y la indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO). La quinurenina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica en el cerebro, aunque también puede metabolizarse localmente por los monocitos, macrófagos infiltrados en el cerebro, y la microglía cerebral. Como pequeñas fluctuaciones en su actividad enzimática pueden afectar a la síntesis de 5-HT y otros neurotransmisores su actividad es normalmente baja.

El incremento y la activación de las CTQ pro inflamatorias inducen un aumento significativo de la actividad de la IDO y, cuando esto sucede, el triptófano se utiliza para la síntesis de quinurenina a expensas de la síntesis de 5-HT; es decir, se desvía el metabolismo del triptófano en quinurenina. Esta se degrada dando lugar a la formación de metabolitos neuroactivos: el ácido quinolínico (AQ) y el ácido quinurénico (AQu).

El AQ es un metabolito neurotóxico con acción agonista que estimula directamente los receptores glutamatérgicos NMDA, y bloquea la recaptación de glutamato, por lo cual, al mismo tiempo, estimula la liberación y bloquea su recaptación por los astrocitos. Parte del AQ se elimina de la hendidura sináptica, pero el resto continúa estimulando al receptor NMDA causando daños extensos, con entrada masiva de calcio en neuronas y astrocitos, y generando radicales libres que pueden causar estrés oxidativo. Las zonas del cerebro más sensibles a la neurotoxi-

cidad de la quinurenina son el hipocampo y el cuerpo estriado lugares donde los receptores NMDA están ampliamente distribuidos. El AQu, antagonista natural del sitio glicinaB del receptor NMDA, en altas concentraciones bloquea las funciones del mismo provocando alteraciones en la plasticidad, la cognición, el comportamiento y la memoria. Estos resultados indican que el aumento de la activación de los receptores de glutamato por el glutamato y/o el ácido quinolínico puede ser una vía común a través de la cual la inflamación provoca un comportamiento de tipo depresivo, anhedonia y disminución de la velocidad psicomotora, fatiga, anorexia, hipersomnias, lo que sugiere que los fármacos que bloquean la señalización de los receptores de glutamato y/o la activación de la vía IDO y sus metabolitos descendentes podrían tener una aplicabilidad en pacientes con depresión y aumento de la inflamación. Es importante destacar que los antidepresivos convencionales actúan aumentando la disponibilidad sináptica de monoaminas e incrementando la neurogénesis mediante la inducción de BDNF (Ramos-Chaves, 2018; Ramírez, 2018).

Al mismo tiempo contamos con algunas evidencias de otro efecto directo de las CTQ pro inflamatorias como el TNF α sobre el glutamato cerebral, disminuyendo la recaptación y estimulando la liberación de glutamato por los astrocitos, generando un exceso de glutamato tanto dentro como fuera de la sinapsis, aumento de la excitotoxicidad y una disminución de la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Zhang, 2022). Por lo tanto, los efectos convergentes sobre el glutamato del AQ y AQu, y los efectos directos de las CTQ pro inflamatorias incluyen la acumulación excesiva de glutamato en las sinapsis, excitotoxicidad o muerte celular. Esta neurotoxicidad y el deterioro de la neurotransmisión de 5-HT aumentan la vulnerabilidad a los trastornos depresivos asociados a la inflamación (Nemeroff, 2020; Zhang, 2022; Miller, 2016; Wook Koo, 2020).

c. Neuroinflamación y depresión: la vía de la microglía

A principios del siglo XX, Pío del Río Hortega describió un nuevo tipo de célula cerebral fagocítica que denominó "microglía", muy similares a los macrófagos periféricos, por lo que se las considera macrófagos del cerebro productores de CTQ pro inflamatorias y que están especialmente capacitadas para regular la homeostasis neural y el comportamiento. Estudios recientes indican que pueden modular la actividad neuronal, facilitar el aprendizaje y moldear el comportamiento social (Woodburn, 2021). La principal función de la microglía es mantener el correcto funcionamiento neuronal, la formación de neuritas, la poda sináptica y la sinaptogénesis, es decir, el man-

tenimiento de la neuroplasticidad, y la regulación de la apoptosis. En situaciones de sobre producción o prolongación de la actividad de las CTQ inflamatorias interfiere con estas múltiples funciones, como la alteración de la síntesis, la recaptación y la liberación de neurotransmisores. Por lo tanto, cuando la microglía funciona en exceso, puede impulsar la neuroinflamación y sus patologías subsiguientes, como también, a la inversa, su funcionamiento adecuado resuelve la neuroinflamación y repara el sistema nervioso.

Si bien existe cierta superposición y ambigüedad entre los términos “activación de la microglía” y “neuroinflamación”, cuando se habla de “activación de la microglía” se hace referencia al incremento en la producción de CTQ de las especies reactivas del oxígeno (ROS) y de la adopción de una morfología especial llamada “ameboide”; esto se produce cuando células periféricas activadas, dentro del SNC, “activan” la microglía. La “neuroinflamación” incluye las cuatro características principales similares a las de la inflamación periférica: activación de macrófagos o microglía, aumento en la producción de CTQ, reclutamiento de células inmunitarias periféricas y daño en el tejido nervioso (Woodburn, 2021).

Cada vez son más los estudios que revelan que la microglía desempeña un papel importante en el desarrollo y progresión de la depresión; existen evidencias que demuestran que el daño de la estructura y función de la microglía en el cerebro está relacionado con la aparición de trastornos depresivos. Un metanálisis reciente sugiere que el aumento de la actividad microglial se asocia con un aumento de los niveles de IL-6, IL-8 y TNF en el LCR y el parénquima cerebral (Wang & Miller, 2018) y una reducción del número de astrocitos y oligodendrocitos en pacientes con TDM (Enache, 2019). Estudios anteriores han demostrado que una activación microglial considerable en la corteza prefrontal (CPF) y la corteza cingulada anterior (CCA), los cambios en la microglía en regiones cerebrales, como la CPF, la CCA y la amígdala, están implicados en el desarrollo de la depresión (Wang, 2022).

Wang y colaboradores hacen una excelente reseña de la relación entre la activación microglial y el desarrollo de depresión. Por medio del PET se ha demostrado que la microglía aumenta en la CCA durante los episodios de depresión mayor y que la activación microglial en la CCA se correlaciona positivamente con la gravedad del episodio depresivo (Wang, 2022). También se ha descrito activación microglial en estados depresivos asociada a enfermedades médicas; se ha pensado que la neuroinflamación inducida por la activación de la microglía es responsable de la alta prevalencia de depresión en pacientes infectados por el VIH (Del Guerra, 2013; Beurel, 2021).

En resumen, existen estímulos que pueden aumentar la actividad de las CTQ hasta niveles patológicos incluyendo estresores psicológicos, físicos, infecciosos, metabólicos, y traumáticos. La microglía detecta y responde de manera adaptativa a la neuroinflamación desencadenada por el estrés modulando la función de las neuronas y astrocitos; pero si el estímulo es muy intenso, o de larga duración, esta respuesta adaptativa se desregula, y entonces se producen anomalías microgliales que finalmente devienen en mecanismos fisiopatológicos que producen depresión.

Comprender el papel de la neuroinflamación, de la activación de la microglía, en suma, de la desregulación de la respuesta inmune en la depresión puede ser de mucha utilidad terapéutica para comprender mejor cómo las terapias antidepresivas implican a la microglía y, además, si los medicamentos antiinflamatorios tiene un lugar en el tratamiento de la depresión (Kappelmann, 2018).

Tomando en cuenta que los pacientes deprimidos muestran altos niveles de marcadores inflamatorios tanto periféricos como en el SNC, que la administración de CTQ pro inflamatorias conduce a la aparición de la sintomatología depresiva, y que se ha constatado que la eficacia del tratamiento con ATD se ve reducida en los pacientes depresivos con activación excesiva del sistema inflamatorio, se ha postulado que los fármacos antiinflamatorios podrían ser una estrategia terapéutica prometedora para incluir en el tratamiento del TDM (Strawbridge, 2015).

Los fármacos antiinflamatorios utilizados como coadyuvantes en el tratamiento antidepresivo son los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-COX-2, porque demuestran mayor actividad antiinflamatoria, mayor reducción de las CTQ y un mayor efecto antidepresivo que los inhibidores COX 1. La aspirina se ha asociado con efectos antidepresivos adyuvantes incluso a dosis bajas (Bai, 2020).

Los modernos anticuerpos monoclonales antagonistas, adalimumab, etanercept, infliximab y tocilizumab mostraron mejoras estadísticamente significativas de los síntomas depresivos (Kappelman, 2018; Miller, 2013).

Los datos muestran cierta evidencia de la eficacia del tratamiento complementario con minociclina, un antibiótico que atraviesa la barrera hematoencefálica más fácilmente que otros, en pacientes con depresión, pero sólo en aquellos con inflamación de bajo grado definida como PCR ≥ 3 mg/L (Nettis, 2021).

Como algunos estudios han mostrado efectos antidepresivos que quizás no se deban solamente al efecto antiinflamatorio, se han probado otros agentes como corticoides, estatinas, ácidos grasos poliinsaturados, pioglitazona, modafinilo, moduladores del receptor

MR, compuestos sintéticos de cortisol. La mayoría ha mostrado que mejoran el efecto antidepressivo, pero los efectos antiinflamatorios de estos agentes son especulativos y estos agentes tienen muchos otros efectos, además de los antiinflamatorios; por lo tanto, estos resultados no pueden atribuirse exclusivamente a un efecto antiinflamatorio (Bai, 2020).

Conclusiones

Es necesario encontrar mecanismos fisiopatológicos para entender completamente la confluencia genético-ambiental, para entender las relaciones mente-cerebro-cuerpo y mejorar la precisión diagnóstica y el tratamiento de las enfermedades mentales más prevalentes. Esto es la detección efectiva de factores predictivos de respuesta y el uso de biomarcadores para identificar subgrupos y estratificar tratamientos.

Las respuestas adaptativas humanas esenciales para la supervivencia y el mantenimiento de la salud, como la respuesta de estrés y la respuesta inmunitaria, en determinadas circunstancias pueden desregularse y volverse desadaptativas y devenir en enfermedades.

Existe evidencia muy clara de que la adversidad y el estrés temprano, a través de modificaciones epigenéticas, alteran la regulación de la respuesta al estrés a lo largo de la vida, generando una vulnerabilidad para la depresión, el estrés post traumático y el riesgo de suicidio.

También contamos con importante evidencia de que la desregulación de la respuesta inmunoinflamatoria se asocia al incremento del riesgo de depresión a través de diferentes vías y mecanismos, como es un estado de *sickness behavior* prolongado y la activación de la neuroinflamación y de la microglía, que devienen mecanismos neurotóxicos en el cerebro.

Contamos con evidencias fuertes acerca de que los tratamientos de la depresión disponibles actualmente, no solamente farmacológicos, modifican y vuelven a regular las respuestas desreguladas, como los antidepressivos en la respuesta de estrés y la inclusión de drogas antiinflamatorias como coadyuvantes en el tratamiento antidepressivo.

Si bien en este trabajo han sido descritas de manera separada, la hiperactividad del eje HPA y la inflamación en pacientes con depresión, ambos podrían formar parte del mismo proceso patológico. La hiperactividad del eje HPA es un indicio de la acción ineficaz de las hormonas glucocorticoides que podría dar lugar a la activación del SI. Por otro lado, la inflamación podría estimular la actividad del eje HPA a través de una acción directa de las CTQ en el cerebro y mediante la inducción de resistencia al cortisol.

Referencias bibliográficas

- Abou Chahla, M. N., Khalil, M. I., Comai, S., Brundin, L., Erhardt, S., & Guillemin, G. J. (2023). Biological Factors Underpinning Suicidal Behaviour: An Update. *Brain sciences*, 13(3), 505. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030505>
- Alameda, L., Trotta, G., Quigley, H., Rodriguez, V., Gadelrab, R., Dwir, D., Dempster, E., Wong, C. C. Y., & Forti, M. D. (2022). Can epigenetics shine a light on the biological pathways underlying major mental disorders?. *Psychological medicine*, 52(9), 1645–1665. <https://doi.org/10.1017/S0033291721005559>
- Almeida, F. B., Pinna, G., & Barros, H. M. T. (2021). The Role of HPA Axis and Allopregnanolone on the Neurobiology of Major Depressive Disorders and PTSD. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5495. <https://doi.org/10.3390/ijms22115495>
- Arnett, M. G., Muglia, L. M., Laryea, G., & Muglia, L. J. (2016). Genetic Approaches to Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 245–260. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.215>
- Aspesi, D., & Pinna, G. (2018). Could a blood test for PTSD and depression be on the horizon?. *Expert review of proteomics*, 15(12), 983–1006. <https://doi.org/10.1080/14789450.2018.1544894>
- Bai, S., Guo, W., Feng, Y., Deng, H., Li, G., Nie, H., Guo, G., Yu, H., Ma, Y., Wang, J., Chen, S., Jing, J., Yang, J., Tang, Y., & Tang, Z. (2020). Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(1), 21–32. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320912>
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *The New England journal of medicine*, 358(1), 55–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra073096>
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107(2), 234–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., Epstein, M. P., Deveau, T. C., Mercer, K. B., Tang, Y., Gillespie, C. F., Heim, C. M., Nemeroff, C. B., Schwartz, A. C., Cubells, J. F., & Ressler, K. J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*, 299(11), 1291–1305. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1291>
- Binder E. B. (2018). Dissecting the molecular mechanisms of gene x environment interactions: implications for diagnosis and treatment of stress-related psychiatric disorders. *European journal of psychotraumatology*, 8(sup5), 1412745. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1412745>
- Branchi, I., Poggini, S., Capuron, L., Benedetti, F., Poletti, S., Tamouza, R., Drexhage, H. A., Penninx, B. W. J. H., Pariante, C. M., & European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) ImmunoNeuroPsychiatry Thematic Working Group and Marion Leboyer (2021). Brain-immune crosstalk in the treatment of major depressive disorder. *European neuropsychopharmacology*, 45, 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.11.016>
- Capuron, L., & Miller, A. H. (2011). Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & therapeutics*, 130(2), 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014>
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267(9), 1244–1252.

- Dantzer R. (2009). Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and allergy clinics of North America*, 29(2), 247–264. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002>
- Dantzer, R., Heuser, I., & Lupien, S. (2020). Covid-19: An Urgent Need For A Psychoneuroendocrine Perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 116, 104703. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104703>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- de Kloet, E. R., & Joëls, M. (2023). The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Molecular psychiatry*, 10.1038/s41380-022-01934-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01934-8>
- Ghaemi S. N. (2023). Drug Discovery in Psychiatry: Rethinking Conventional Wisdom. Canadian journal of psychiatry. *Revue canadienne de psychiatrie*, 68(2), 81–85. <https://doi.org/10.1177/07067437221112907>
- Ghaemi SN. (2022). Symptomatic versus disease-modifying effects of psychiatric drugs. *Acta Psychiatr Scand*. <https://doi.org/10.1111/acps.13459>
- Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular psychiatry*, 7(3), 254–275. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032>
- Gold P. W. (2015). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular psychiatry*, 20(1), 32–47. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.163>
- Hakamata, Y., Suzuki, Y., Kobashikawa, H., & Hori, H. (2022). Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Frontiers in neuroendocrinology*, 65, 100994. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100994>
- Han, X., Hou, C., Yang, H., Chen, W., Ying, Z., Hu, Y., Sun, Y., Qu, Y., Yang, L., Valdimarsdóttir, U. A., Zhang, W., Yang, H., Fang, F., & Song, H. (2021). Disease trajectories and mortality among individuals diagnosed with depression: a community-based cohort study in UK Biobank. *Molecular psychiatry*, 26(11), 6736–6746. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01170-6>
- Hartmann, J., Bajaj, T., Klengel, C., Chatzinakos, C., Ebert, T., Dedic, N., McCullough, K. M., Lardenoije, R., Joëls, M., Meijer, O. C., McCann, K. E., Dudek, S. M., Sarabdjitsingh, R. A., Daskalakis, N. P., Klengel, T., Gassen, N. C., Schmidt, M. V., & Ressler, K. J. (2021). Mineralocorticoid receptors dampen glucocorticoid receptor sensitivity to stress via regulation of FKBP5. *Cell reports*, 35(9), 109185. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109185>
- Hassamal S. (2023). Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1130989. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1130989>
- Herrman, H., Kieling, C., McGorry, P., Horton, R., Sargent, J., & Patel, V. (2019). Reducing the global burden of depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet (London, England)*, 393(10189), e42–e43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32408-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32408-5)
- Hinds, J.A.; Sanchez, E.R. (2022). The Role of the Hypothalamus–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. *Stresses*, 2, 146–155. <https://doi.org/10.3390/stresses2010011>
- Holsboer F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477–501. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7)
- Ising, M., Maccarrone, G., Brückl, T., Scheuer, S., Hennings, J., Holsboer, F., Turck, C. W., Uhr, M., & Lucae, S. (2019). FKBP5 Gene Expression Predicts Antidepressant Treatment Outcome in Depression. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 485. <https://doi.org/10.3390/ijms20030485>
- Zhu, J. H., Bo, H. H., Liu, B. P., & Jia, C. X. (2023). The associations between DNA methylation and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 327, 439–450. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.079>
- Kappelmann, N., Dantzer, R., & Khandaker, G. M. (2021). Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*, 131, 105295. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105295>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S., & National Comorbidity Survey Replication (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095–3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., Pace, T. W., Mercer, K. B., Mayberg, H. S., Bradley, B., Nemeroff, C. B., Holsboer, F., Heim, C. M., Ressler, K. J., Rein, T., & Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature neuroscience*, 16(1), 33–41. <https://doi.org/10.1038/nn.3275>
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., Pace, T. W., Mercer, K. B., Mayberg, H. S., Bradley, B., Nemeroff, C. B., Holsboer, F., Heim, C. M., Ressler, K. J., Rein, T., & Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature neuroscience*, 16(1), 33–41. <https://doi.org/10.1038/nn.3275>
- Martino, P., Bonet J., y cols. (2021). *Revista de psiquiatria y salud mental*, Barcelona, PII: S1888-9891(21)00122-1 <https://doi.org/doi:10.1016/j.rpsm.2021.10.002>
- Matosin, N., Cruceanu, C., & Binder, E. B. (2017). Preclinical and Clinical Evidence of DNA Methylation Changes in Response to Trauma and Chronic Stress. *Chronic stress* (Thousand Oaks, Calif.), 1, 2470547017710764. <https://doi.org/10.1177/2470547017710764>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3), 342–348. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- Menke A. (2019). Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope?. *Frontiers in psychiatry*, 10, 101. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00101>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Moncrieff J. (2018). Research on a 'drug-centred' approach to psychiatric drug treatment: assessing the impact of mental and behavioural alterations produced by psychiatric drugs. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 27(2), 133–140. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000555>
- Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2018). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular psychiatry*, 23(2), 335–343. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.167>

- Nemeroff C. B. (2020). The State of Our Understanding of the Pathophysiology and Optimal Treatment of Depression: Glass Half Full or Half Empty?. *The American journal of psychiatry*, 177(8), 671–685. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20060845>
- Nettis, M. A., Lombardo, G., Hastings, C., Zajkowska, Z., Mariani, N., Nikkheslat, N., Worrell, C., Enache, D., McLaughlin, A., Kose, M., Sforzini, L., Bogdanova, A., Cleare, A., Young, A. H., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2021). Augmentation therapy with minocycline in treatment-resistant depression patients with low-grade peripheral inflammation: results from a double-blind randomised clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 46(5), 939–948. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00948-6>
- Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2019). Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological medicine*, 49(12), 1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
- Pariante C. M. (2018). A parallel universe where psychiatry is like the rest of medicine. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 27(2), 143–145. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000762>
- Pariante, C. M. (2021). Increased Inflammation in Depression: A Little in All, or a Lot in a Few? *Am J Psychiatry*. 178(12):1077-1079. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21101043.
- Penner-Goeke, S., & Binder, E. B. (2019). Epigenetics and depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(4), 397–405. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>
- Penninx, B. W., Nolen, W. A., Lamers, F., Zitman, F. G., Smit, J. H., Spinoven, P., Cuijpers, P., de Jong, P. J., van Marwijk, H. W., van der Meer, K., Verhaak, P., Laurant, M. G., de Graaf, R., Hoogendijk, W. J., van der Wee, N., Ormel, J., van Dyck, R., & Beekman, A. T. (2011). Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NES-DA). *Journal of affective disorders*, 133(1-2), 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.027>
- Pitharouli, M. C., Hagenars, S. P., Glanville, K. P., Coleman, J. R. I., Hotopf, M., Lewis, C. M., & Pariante, C. M. (2021). Elevated C-Reactive Protein in Patients With Depression, Independent of Genetic, Health, and Psychosocial Factors: Results From the UK Biobank. *The American journal of psychiatry*, 178(6), 522–529. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20060947>
- Ramírez, L. A., Pérez-Padilla, E. A., García-Oscos, F., Salgado, H., Atzori, M., Pineda, J. C. (2018). Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica*, 38:437-50 <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3688>
- Ramos-Chávez, L. A., Lugo Huitrón, R., González Esquivel, D., Pineda, B., Ríos, C., Silva-Adaya, D., Sánchez-Chapul, L., Roldán-Roldán, G., & Pérez de la Cruz, V. (2018). Relevance of Alternative Routes of Kynurenic Acid Production in the Brain. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 5272741. <https://doi.org/10.1155/2018/5272741>
- Smith K. (2014). Mental health: a world of depression. *Nature*, 515(7526), 181. <https://doi.org/10.1038/515180a>
- Soliva-Estruch, M., Tamashiro, K. L., & Daskalakis, N. P. (2023). Genetics and epigenetics of stress: New avenues for an old concept. *Neurobiology of stress*, 23, 100525. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100525>
- Stagnaro, J. C., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S. E., Medina Mora, M. E., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, S., & Kessler, R. (2018). Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina [Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXIX(142), 275–299.
- Strawbridge R., Arnonea, D., Daneseb A., Papadopoulou A., Vivesa, A., Clearea, A. (2015). Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis, *European Neuropsychopharmacology*, 25, 1532–1543.
- Szyf M. (2019). The epigenetics of perinatal stress. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(4), 369–378. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/mszyf>
- Tafet, G. E., & Nemeroff, C. B. (2020). Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis. *Frontiers in psychiatry*, 11, 443. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00443>
- Tong, R. L., Kahn, U. N., Grafe, L. A., Hitti, F. L., Fried, N. T., & Corbett, B. F. (2023). Stress circuitry: mechanisms behind nervous and immune system communication that influence behavior. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1240783. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1240783>
- Wadji, D. L., Morina, N., Martin-Soelch, C., & Wicky, C. (2023). Methylation of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in dyads mother-child exposed to intimate partner violence in Cameroon: Association with anxiety symptoms. *PloS one*, 18(4), e0273602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273602>
- Wang H, Yi He, Zuoli Sun, Siyu Ren, Mingxia Liu, Gang Wang, Jian Yang. (2022) Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression, *Journal of Neuroinflammation* 19:132 <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02492-0>
- Woodburn, SM, Justin, L. Bollinger and Wohleb, E. S. (2021). The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress, *J Neuroinflammation*, 18:258. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6frne.2022.100994>
- Wook Koo, J., Wohleb, E. S. (2020). How Stress Shapes Neuroimmune Function: Implications for the Neurobiology of Psychiatric Disorders, *Biological Psychiatry*, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.11.007>
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Bierer, L. M., Bader, H. N., Klengel, T., Holsboer, F., & Binder, E. B. (2016). Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biological Psychiatry*, 80(5), 372–380. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.005
- Yuan, M., Biao Y., Rothschild, G., Mann, J. J., Sanford L., Tang Xiangdong, H., Wang, Ch, Zhang, W. (2023). Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8:309. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01519-z>
- Zhang, Y.; Chu, J.-M.-T.; Wong, G.-T.-C. (2022). Cerebral Glutamate Regulation and Receptor Changes in Perioperative Neuroinflammation and Cognitive Dysfunction. *Biomolecules*, 12, 597. <https://doi.org/10.3390/biom12040597>

INFLAMACIÓN Y DETERIORO COGNITIVO: UNA PUESTA AL DÍA




Introducción

Una robusta literatura científica sostiene que en el transcurso de la adultez se produce un gradual descenso de algunas capacidades cognitivas, particularmente de la memoria episódica y prospectiva, *working memory*, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento (Christensen, 2001; Fisk & Sharp, 2004; Salthouse, 2010, 2012, 2019; Wallin et al., 2018). Se considera que este declive es uno de los principales cambios negativos asociados al envejecimiento. Sin embargo, la magnitud del descenso de las capacidades cognitivas varía considerablemente entre las personas, siendo que algunos adultos mantienen conservadas dichas facultades cerebrales, mientras que otros sufren importantes déficits (Christensen, 1999). La evidencia actual respalda la idea de que la educación (Kujawski et al., 2018), el estrés psicosocial (Hidalgo et al., 2019; Lindert et al., 2022; Montoliu et al., 2018), el sueño (Kimura et al., 2019), el ejercicio físico (Kimura et al., 2019; Kujawski et al., 2018), el estado nutricional (Kujawski et al., 2018) y el genotipo APOE (O'Donoghue et al., 2018), entre los principales factores, pueden aportar una explicación parcial a las diferencias cognitivas interindividuales. A pesar de la aceptada influencia de estas variables en el devenir neurocognitivo, las mismas son insuficientes para explicar todas las diferencias cognitivas interindividuales y se necesita investigar otros factores. En años recientes creció el interés por dilucidar si la inflamación constituye un factor capaz de alterar las trayectorias neurocognitivas. En efecto, se han ido formulando interrogantes científicos esenciales tales como cuáles son las vías y mecanismos explicativos que aportan plausibilidad biológica a esta relación, o bien, si los tratamientos antiinflamatorios pueden constituir una herramienta terapéutica para la enfermedad de Alzheimer (EA). A los efectos de esclarecer este complejo entramado psico-neuro-inmunológico, este trabajo propone a sus lectores una revisión y síntesis actualizada del nexo entre la inflamación, las funciones cognitivas y las demencias.

Pablo Martino

Doctor en Psicología.
Consejo Nacional de
Investigaciones Científicas y
Técnicas de Argentina;
Laboratorio de Investigaciones
en Ciencias del Comportamiento,
Universidad Nacional de San Luis,
Argentina.



Se abordarán cinco grandes ejes temáticos. En primer lugar, se esbozan conceptos básicos sobre el constructo *funciones cognitivas*. Se continúa con una caracterización general sobre el deterioro cognitivo, las demencias y la EA. En tercer lugar, se exponen los avances teóricos relacionados a la inflamación y neuroinflamación, para discutir posteriormente las fuentes de evidencia del nexo entre la inflamación y el deterioro cognitivo. En quinto y último lugar se describe el estado de situación de los tratamientos antiinflamatorios en EA. Por fin, se ensaya una reflexión final sobre los retos y desafíos que imponen

las patologías inflamatorias y las problemáticas neurocognitivas en materia de salud pública y vejez.

1. Funciones cognitivas

Son los procesos mentales necesarios para conocer el mundo exterior a partir de la focalización, integración, almacenamiento, recuperación y representación de la información proveniente de los sentidos. Es conveniente subrayar que estos procesos mentales resultan indispensables para que una persona logre vincularse con su medio de forma autónoma (Mur-

Tabla 1. Principales funciones cognitivas

Funciones cognitivas	Definición	Taxonomía (subtipos)	Métodos de evaluación	Desórdenes neuropsicológicos
Atención	Capacidad de orientar la conciencia hacia estímulos relevantes, filtrando y evitando información distractora	Fásica, tónica o sostenida, selectiva, dividida	TMT A, Test d2, Dígitos-Símbolos WAIS, PASAT, SDMT	Neglect, Síndrome de Balint, TDAH
Memoria	Son los procesos mentales implicados en la codificación, almacenamiento y recuperación de información	Episódica, semántica, procedimental, a corto plazo, prospectiva, retrospectiva, autobiográfica	Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey, Figura de Rey-Osterrieth, Eficacia Mnésica de Signoret, TAVEC, Dígitos WAIS, Corsi	Amnesia anterógrada, retrógrada, hipocámpica, diencefálica, frontal, global, por TCE
Habilidades perceptuales (gnosias)	Es el reconocimiento de estímulos previamente aprendidos (imágenes, sonidos, texturas, aromas, personas, lugares) y la atribución de significado	Visual, auditiva, somatosensoria, olfatoria	BBRO, Test de organización visual de Hooper, Test Barcelona, Test de reconocimiento facial de Benton	Agnosias visuales, prosopagnosia, agnosia para los sonidos, amusia, agnosia táctil, asomatognosia
Habilidades lingüísticas	Capacidad para el procesamiento, reconocimiento y producción del lenguaje	Lenguaje expresivo, fluencia, comprensión, denominación, lectura, escritura	Denominación de Boston, tareas de fluidez (fonológica, semántica, de acción), Token test, Vocabulario WAIS	Afasia de Broca, de Wernicke, anómica, de conducción, transcortical, global, alexia, agrafia
Funciones ejecutivas	Son procesos mentales de alto orden involucrados en el control cognitivo y conductual	<i>Working memory</i> , flexibilidad, inhibición, abstracción, planificación	Dígitos (atrás) WAIS, Número-Letra WAIS, TMT B, Test Wisconsin, Hayling, Stroop, Raven, Porteus, Test del Hotel, BADS, IFS	Síndrome prefrontal dorsolateral, síndrome orbitofrontal, síndrome medio basal/cingular

SDMT: Symbol Digit Modalities Test, TMT: Trail Making test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale, TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, IFS: Ineco Frontal Screening, BADS: Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome, BBRO: Batería Birmingham de Reconocimiento de Objetos, TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TCE: traumatismo craneoencefálico.

man, 2015; Wallin et al., 2018). En tal sentido, las funciones cognitivas intervienen al tener que mantener una conversación, orientarse en la vía pública, administrar dinero, conducir vehículos, emplear conductas de autocuidado o frente a muchas otras necesidades y actividades de la vida diaria.

Existen diversas funciones cognitivas (Lezak et al., 2004; Salthouse, 2019; Wallin et al., 2018), entre las que destaca la atención, la memoria, las habilidades perceptuales, las habilidades lingüísticas y las funciones ejecutivas. Este último dominio cognitivo es objeto desde hace décadas de un creciente interés científico y clínico, y abarca procesos mentales de alto orden, típicamente humanos, como la flexibilidad cognitiva y la capacidad de abstracción. En la *Tabla 1* se describen los principales funciones cognitivas en base a su taxonomía, métodos de evaluación y desórdenes clínicos.

2. Deterioro cognitivo

Es el declive significativo de la memoria o de otras funciones cognitivas, no atribuible a los cambios cognitivos del envejecimiento, y que puede según el grado de severidad condicionar la autonomía diaria. Conforme a la magnitud del declive y a su impacto en la vida diaria, el DSM 5 adopta las nomenclaturas trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor, que por cierto, guardan importante grado de superposición con las nomenclaturas deterioro cognitivo leve (DLC) y demencia, respectivamente. En *Tabla 2* se señalan los criterios diagnósticos según el DSM-5 (APA, 2013).

Tabla 2. Criterios diagnósticos para trastornos neurocognitivos DSM 5 (APA, 2013)

Trastorno neurocognitivo menor	Trastorno neurocognitivo mayor
Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más dominios cognitivos	Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más dominios cognitivos
Los déficits cognitivos no interfieren en la autonomía diaria	Los déficits cognitivos sí interfieren en la autonomía diaria
Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium	Ídem
Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a otros trastornos mentales	Ídem

2.1 Enfermedad de Alzheimer

La EA es un cuadro neurodegenerativo por acumulación de formas anormales de dos proteínas, beta amiloide (A β) y Tau hiperfosforilada, que se depositan en el tejido nervioso e interfieren en el funcionamiento cerebral y cognitivo. Asimismo, la EA representa la causa más frecuente de demencia, especialmente en personas mayores de 65 años (Alzheimer's Association, 2023; Allegri & Roqué, 2015; Janeiro et al., 2021).

En la *Tabla 3* se resume el perfil neurocognitivo típico de la EA (en base a Taragano, 2019), reconociendo tres grandes etapas de la enfermedad en función de las regiones neuroanatómicas progresivamente afectadas.

3. Inflamación

La inflamación es la reacción fisiológica ante una infección u otro tipo de agresión como trauma o quemadura, caracterizada por la puesta en marcha de un complejo sistema de señalización química en el que intervienen mediadores como la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF α) y la proteína C-reactiva (PCR). También participan activamente múltiples tipos celulares como macrófagos, neutrófilos y microglías. Cuando la respuesta inflamatoria se prolonga deviene en inflamación crónica, y aunque no se ha terminado de dilucidar con exactitud, parecería ser que la inflamación crónica se instala cuando mecanismos homeostáticos que normalmente desactivan la respuesta no funcionan de manera adecuada (Pahwa et al., 2022; Stewart & Beart, 2016).

3.1 Neuroinflamación

Como se detalló en el capítulo anterior, en los últimos años hubo creciente entusiasmo por investigar la neuroinflamación. Este término refiere a las respuestas inflamatorias localizadas en estructuras del sistema nervioso central (SNC) como la médula espinal o el encéfalo (DiSabato et al., 2016; Shabab et al., 2017). Son respuestas mediadas por citoquinas (CTQ), quimiocinas, especies reactivas de oxígeno y otros mensajeros como el óxido nítrico, y con participación clave de las microglías, células a cargo de la vigilancia inmunológica en el SNC. Estas células producen CTQ y quimiocinas, y son semejantes a los macrófagos (Alliot et al., 1999; DiSabato et al., 2016). Se les atribuye a las microglías la propagación central de las señales inflamatorias que se inician en la periferia por ejemplo a raíz de una infección, activando la comunicación del eje cerebro-sistema inmune.

DiSabato et al. (2016) proponen que la activación de las microglías y el aumento de la expresión de CTQ tiene como función proteger al cerebro, pero, sin embargo, la activación microglial exacerbada y crónica

Tabla 3. Perfil neurocognitivo de la EA

	1° etapa: trastornos de memoria	2° etapa: trastornos lingüísticos-gnósico-práxicos	3° etapa: disfunción ejecutiva
Regiones neuro-anatómicas afectadas	Áreas límbicas (lóbulo temporal medial, hipocampo)	Áreas asociativas del lóbulo temporal, parietal y occipital (retro-rolándicas)	Áreas prefrontales y áreas asociativas cíngulo-anteriores
Déficits cognitivos	Dificultades de memoria episódica, especialmente de tipo reciente. Más tardíamente se compromete la memoria remota. Déficits en los procesos de codificación y consolidación de la información	Dificultades en la comunicación oral y escrita, trastornos del procesamiento visoespacial y apraxias	Dificultades en el control atencional, abstracción, en la planificación y control de la conducta

puede provocar el efecto contrario. En líneas generales, las respuestas neuroinflamatorias breves y reguladas son adaptativas, por ejemplo motorizando la reparación del tejido nervioso tras una lesión traumática cerebral, estimulando procesos de plasticidad, o bien, activando la conducta de enfermedad (*sickness behaviour*) en condiciones de infección y enfermedad. Mientras que, por el contrario, procesos de neuroinflamación crónica y desregulada resultarían perjudiciales para el SNC (DiSabato et al., 2016; Lecca et al., 2022).

4. Fuentes de evidencias de la relación entre la inflamación y el deterioro cognitivo

En las últimas décadas aumentó el interés por determinar si la inflamación repercute en las capacidades cognitivas (Ader, 2007; Sartori et al., 2012). A continuación se exponen cuatro fuentes de evidencias que aportan al análisis de este presunto nexo psico-neuro-inmunológico.

4.1 Comorbilidades entre enfermedades inflamatorias y deterioro cognitivo

Una vía para investigar el nexo inflamación-deterioro cognitivo es la exploración del estado cognitivo en personas con desórdenes médicos con algún claro componente pro inflamatorio, como por ejemplo síndrome metabólico (SM), diabetes, artritis reumatoidea (AR) y aterosclerosis. Existen evidencias de mayor riesgo de deterioro cognitivo en estas condiciones médicas (Cunningham & Henessy, 2015). Por ejemplo, un estudio poblacional (Wallin et al., 2012) advirtió que la AR es factor de riesgo para desarrollar demencia (en general) con un índice de riesgo de 2.7, y de desarrollar EA en particular, con un índice de riesgo de 2.4. Paradójicamente estudios anteriores señalaron un efecto cognitivo protector de la AR. Sin embargo, como sugieren Cunningham &

Henessy (2015), es probable que los tratamientos antiinflamatorios que reciben los pacientes con AR para contener su afección, al mismo tiempo protejan de la EA. Por otra parte, algunos estudios hallaron que el SM también es factor de riesgo de deterioro cognitivo y de EA (Yaffe et al., 2004; Thami et al., 2021). No obstante, esa asociación podría estar limitada a los casos de SM con marcadores proinflamatorios séricos elevados como se pudo observar en Yaffe et al. (2004). Es conveniente considerar que una revisión sistemática reciente (Koutsonida et al., 2022) advirtió la ausencia de efectos significativos del SM sobre la cognición para la mayoría de los dominios cognitivos investigados, aunque en las discusiones los autores exponen distintas limitaciones metodológicas de los estudios revisados, y problemas de comparabilidad entre dichos estudios, lo que podría ayudar a entender la ausencia de resultados concluyentes.

4.2 Valores elevados de biomarcadores de inflamación en EA

El metanálisis de Bradburn et al. (2019) reconoció que la neuroinflamación, en base a la medición de la proteína traslocadora (TSPO), aumenta al progresar el DCL y la EA en comparación a los controles. Asimismo, en el metanálisis de Lai et al. (2017) personas con EA obtuvieron niveles elevados de varios marcadores periféricos de inflamación como IL-6, IL-1 β y PCR, respecto a los controles. Si bien otro metanálisis también halló diferencias periféricas de IL-1 β entre EA y controles, no obtuvo diferencias para IL-6, TNF α y PCR (Ng et al., 2018). Estas discrepancias abren el interrogante acerca de si los biomarcadores inflamatorios periféricos reflejan cabalmente o no los niveles de inflamación central. Nuevos estudios que recurran a la evaluación de la inflamación central ayudarán a superar esas lagunas en el conocimiento actual.

4.3 Asociación entre medidas de inflamación y medidas neurocognitivas

Una vía aún más directa para estudiar el nexo en cuestión consiste en analizar la asociación entre la inflamación (vía biomarcadores), y las medidas cognitivas objetivas (vía test neurocognitivos). Al respecto anteceden una serie de revisiones que merecen atención. En la revisión de Sartori et al. (2012) se examinaron cinco estudios prospectivos y tres transversales, revelando una asociación negativa entre los valores de inflamación periférica, en particular IL-6 y PCR, y el desempeño en tests neurocognitivos. Un metanálisis basado en siete estudios (Koyama et al., 2013) concluyó que niveles elevados de inflamación periférica (IL-6 y PCR) aumentan el riesgo de deterioro cognitivo. Por su parte, otro metanálisis (Bradburn et al., 2019) reportó asociación negativa entre el marcador de neuroinflamación TSPO y las puntuaciones del test Mini Mental (MMSE) en sujetos con EA, mientras que el metanálisis de Lai et al. (2017) para esa misma población y en base a 175 estudios, indicó asociación negativa entre la IL-6 periférica y el desempeño en el test MMSE. Una revisión sistemática en adultos mayores sanos (Fard et al., 2022) también sugirió relación negativa entre IL-6, PCR, TNF α , y el desempeño cognitivo. Finalmente, en la revisión sistemática de Martino et al. (2023), 26 de los 27 artículos revisados advierten que mayor inflamación se asoció con peor desempeño en tareas de atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y velocidad de procesamiento. Las evidencias comprenden a adultos de distintas edades, con y sin antecedentes de enfermedad inflamatoria o neuropsiquiátrica. Se identificó además que ocho estudios longitudinales hallaron que la inflamación es un importante predictor del declive cognitivo.

4.4 Posibles vías biológicas del nexo inflamación-deterioro cognitivo

A partir de la investigación animal se proponen mecanismos que aportan plausibilidad biológica al entendimiento de la relación entre la inflamación y las problemáticas neurocognitivas. Al respecto, se evidenció que la neuroinflamación crónica de bajo grado, señalizada por mediadores químicos como IL-1 e IL-6, y asociada al envejecimiento fisiológico, es capaz de limitar y reducir la plasticidad neuronal, aumentando así la vulnerabilidad cognitiva (DiSabato et al., 2016). Por su parte, la neuroinflamación crónica de mayor intensidad, mediada principalmente por IL-1 y TNF α , ha demostrado ser inductora de muerte neuronal y procesos de neurodegeneración (DiSabato et al., 2016; Onyango et al., 2021), por lo que varios investigadores sugieren que la neuroinflamación es un nuevo elemento central en el complejo mapa fisiopatológico de la EA, en adición a las teorías clásicas de

depósito de A β y proteína Tau-fosforilada (DiSabato et al., 2016; King et al., 2018; Onyango et al., 2021).

5. Terapéuticas antiinflamatorias y EA

Hasta aquí los tratamientos farmacológicos aprobados por la FDA para EA son el donepezilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina (Ali et al., 2019; Vaz & Silvestre, 2020). Los tres primeros son inhibidores de la colinesterasa y, en efecto, aumentan la actividad colinérgica. Cabe recordar que la disfunción colinérgica es una de las premisas neuroquímicas de la EA. Mientras que la memantina, de aprobación posterior a los anticolinesterásicos, pertenece a la familia de antagonistas del receptor NMDA, contribuyendo a una reducción de la excitotoxicidad glutamatérgica, otros de los eventos neuroquímicos asociados a la EA. Cabe resaltar que estos medicamentos con más de 20 años de utilización desde su autorización, no producen remisión de los síntomas, sino un alivio sintomático y ralentización del cuadro.

Recientemente, en 2021, la FDA aprobó el aducanumab, un anticuerpo monoclonal capaz de reducir las placas de amiloide en el cerebro. Sin embargo, en marzo de 2022, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) rechazó su autorización. Para la EMA, la relación beneficio/riesgo es negativa. Por un lado, señala que no se ha podido establecer que la reducción de placas de amiloide se acompañe de mejoría clínica en pacientes con EA leve, y por otro, entiende que esta droga no ha mostrado ser lo suficientemente segura, pues hay pacientes que presentan imágenes cerebrales con anomalías inflamatorias o sangrado (Dal-Re, 2022).

Frente a los modestos fármacos disponibles para EA, y el rol gravitante de la inflamación en la patogénesis de la EA, se investiga y discute desde hace varios años la utilidad de los tratamientos antiinflamatorios. Al respecto, se han llevado a cabo investigaciones desde fines de los años 90 para cotejar la eficacia de los tratamientos antiinflamatorios en EA, en mayor medida con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En lo concerniente a sus mecanismos de acción, los AINE inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX), involucrada en la respuesta neuroinflamatoria frecuente en la EA, y además ciertos AINE como el ibuprofeno, sulindaco, ketorolaco y naproxeno, actúan como inhibidores del depósito de A β . En materia de investigación clínica, estudios epidemiológicos han demostrado una incidencia menor de EA cuando se administra AINE, sin embargo, los ensayos clínicos aleatorios (ECA) no demuestran resultados consistentes con AINE en pacientes con EA (metanálisis de Gupta et al., 2015; revisiones de Deardorff & Grossberg, 2017, y de Ali et al., 2019). Se

presupone que la ausencia de resultados obedecería al insuficiente número de ECA, la falta de un ECA a gran escala, y las limitaciones en los procedimientos para la medición de las funciones cognitivas. Mientras tanto, hasta no haber evidencia concluyente, los expertos no recomiendan el uso de AINE ni para prevención ni para el tratamiento de la EA (Ali et al., 2019; Dearthoff et al., 2017).

Comentarios finales

En función de lo expuesto, existe un considerable cuerpo de evidencia básica, clínica y epidemiológica que nos advierte que la inflamación crónica y desregulada puede condicionar las trayectorias neurocognitivas y aumentar la vulnerabilidad a padecer deterioro cognitivo. Al mismo tiempo, y a pesar de los prometedores hallazgos en estudios observacionales, los ECA hasta el momento no apoyan la eficacia clínica de los fármacos antiinflamatorios para EA. Por último, es necesario resaltar que las demencias, así como muchas patologías inflamatorias, son enfermedades crónicas no transmisibles que irán en franco aumento a raíz del envejecimiento demográfico que atraviesa el planeta y en particular Latinoamérica (OMS, 2023). Se trata entonces de un enorme reto y desafío que pondrá en vilo los sistemas de salud pública de la región, y que exige asignar de forma inmediata mayor centralidad y recursos para el abordaje de estas problemáticas.

Referencias bibliográficas

- Ader, R. (2007). *Psychoneuroimmunology*. 4th ed, Elsevier/Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/book/9780120885763/psychoneuroimmunology>
- Aisen, P. S., Schafer, K. A., Grundman, M., Pfeiffer, E., Sano, M., Davis, K. L., Farlow, M. R., Jin, S., Thomas, R. G., Thal, L. J., & Alzheimer's Disease Cooperative Study (2003). Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289(21), 2819–2826. <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.2819>
- Ali, M. M., Ghouri, R. G., Ans, A. H., Akbar, A., & Toheed, A. (2019). Recommendations for Anti-inflammatory Treatments in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus*, 11(5), e4620. <https://doi.org/10.7759/cureus.4620>
- Alzheimer's disease facts and figures. (2023). *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 19(4), 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
- Allegri, R.F. & Roqué, M. (2015). *Deterioro cognitivo, Alzheimer y otras demencias*. Mónica Laura Roqué: CABA.
- Alliot, F., Godin, I., & Pessac, B. (1999). Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Dev Brain Res.*, 117(2):145-152.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association
- Bradburn, S., Murgatroyd, C., & Ray, N. (2019) Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.*, 50:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.002>
- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A. E., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P., & Rodgers, B. (1999). An analysis of diversity in the cognitive performance of elderly community dwellers: Individual differences in change scores as a function of age. *Psychology and Aging*, 14(3), 365. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.14.3.365>
- Christensen H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing?. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 35(6), 768–775. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00966.x>
- Cunningham, C., & Hennessy, E. (2015). Co-morbidity and systemic inflammation as drivers of cognitive decline: new experimental models adopting a broader paradigm in dementia research. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0117-2>
- Dal-Ré R. (2022). The European Medicines Agency rejects the authorization of aducanumab for Alzheimer's disease. *Revista de Neurologia*, 74(6), 207–208. <https://doi.org/10.33588/rn.7406.2022072>
- Dearthoff, W. J., & Grossberg, G. T. (2017). Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: evidence for NSAIDs and novel therapeutics. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(1), 17–32. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1200972>
- DiSabato, D.J., Quan, N. & Godbout, J.P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.*, 139(Suppl 2):136-153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Fard, M.T., Savage, K.M., & Stough, C.K. (2022). Peripheral inflammation marker relationships to cognition in healthy older adults - A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.*, 144:105870. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105870>
- Fisk, J. E., & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 874–890. <https://doi.org/10.1080/13803390490510680>
- Gupta, P. P., Pandey, R. D., Jha, D., Shrivastav, V., & Kumar, S. (2015). Role of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 30(2), 178–182. <https://doi.org/10.1177/1533317514542644>
- Hidalgo, V., Pulopulos, M., & Salvador A. (2019). Acute psychosocial stress effects on memory performance: Relevance of age and sex. *Neurobiol Learn Mem*, 157:48-60. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.11.013>
- Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., Puerta, E., & Ramírez, M. J. (2021). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(1), 39–50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
- Kimura, N., Aso, Y., Yabuuchi, K., Ishibashi, M., Hori, D., Sasaki, Y., Nakamichi, A., Uesugi, S., Fujioka, H., Iwao, S., Jikumaru, M., Katakayama, T., Sumi, K., Eguchi, A., Nonaka, S., Kakumu, M., & Matsubara, E. (2019). Modifiable Lifestyle Factors and Cognitive Function in Older People: A Cross-Sectional Observational Study. *Frontiers in neurology*, 10, 401. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00401>
- King, E., O'Brien, J. T., Donaghy, P., Morris, C., Barnett, N., Olsen, K., Martin-Ruiz, C., Taylor, J. P., & Thomas, A. J. (2018). Peripheral inflammation in prodromal Alzheimer's and Lewy body dementias. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(4), 339–345. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317134>

- Koutsonida, M., Markozannes, G., Bouras, E., Aretouli, E., & Tsilidis, K.K. (2022). Metabolic syndrome and cognition: A systematic review across cognitive domains and a bibliometric analysis. *Front Psychol.* 13:981379. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.981379>
- Kujawski, S., Kujawska, A., Gajos, M., Topka, W., Perkowski, R., Androsiuk-Perkowska, J., Newton, J. L., Zalewski, P., & Kędziora-Kornatowska, K. (2018). Cognitive Functioning in Older People. Results of the First Wave of Cognition of Older People, Education, Recreational Activities, Nutrition, Comorbidities, Functional Capacity Studies (COPERNICUS). *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 421. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00421>
- Koyama, A., O'Brien, J., Weuve, J., Blacker, D., Metti, A. L., & Yaffe, K. (2013). The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 68(4), 433–440. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls187>
- Lecca, D., Jung, Y. J., Scerba, M. T., Hwang, I., Kim, Y. K., Kim, S., Modrow, S., Tweedie, D., Hsueh, S. C., Liu, D., Luo, W., Glotfelty, E., Li, Y., Wang, J. Y., Luo, Y., Hoffer, B. J., Kim, D. S., McDevitt, R. A., & Greig, N. H. (2022). Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 18(11), 2327–2340. <https://doi.org/10.1002/alz.12610>
- Lai, K. S. P., Liu, C. S., Rau, A., Lanctôt, K. L., Köhler, C. A., Pakosh, M., Carvalho, A. F., & Herrmann, N. (2017). Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(10), 876–882. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316201>
- Lindert, J., Paul, K. C., Lachman Margie, E., Ritz, B., & Seeman, T. (2022). Social stress and risk of declining cognition: a longitudinal study of men and women in the United States. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 57(9), 1875–1884. <https://doi.org/10.1007/s00127-021-02089-7>
- Martino, P., Bonet, J., Cervigni, M., De Bortoli, M.A., Gallegos, M. & Politis, D. (2023). Asociación entre inflamación y desempeño cognitivo en adultos: revisión sistemática en PubMed 2017-2022. *Rev. Ecuat. Neurol.*, 32(2), 75-85. [doi: 10.46997/revuecuatneurol32200075](https://doi.org/10.46997/revuecuatneurol32200075)
- Montoliu, T., Hidalgo, V., Pulopulos, M. M., Ivorra, J. L., Martínez, M. J., & Salvador, A. (2018). The relationship between cortisol and cognitive function in healthy older people: The moderating role of Apolipoprotein E polymorphism. *Neurobiology of learning and memory*, 155, 297–305.
- Murman, D.L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*, 36(3):111-121.
- Ng, A., Tam, W. W., Zhang, M. W., Ho, C. S., Husain, S. F., McIntyre, R. S., & Ho, R. C. (2018). IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific reports*, 8(1), 12050. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30487-6>
- O'Donoghue, M.C., Murphy, S.E., Zamboni, G., Nobre, A.C., & Mackay, C.E. (2018). APOE genotype and cognition in healthy individuals at risk of Alzheimer's disease: A review. *Cortex*, 104:103-123. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.03.025>
- Onyango, I.G., Jauregui, G.V., Čarná, M., Bennett, J.P. Jr., & Stokin, G.B. (2021). Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 9(5):524. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050524>
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2022). Chronic Inflammation. In: *StatPearls*, Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
- Salthouse T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(5), 754–760. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>
- Salthouse, T. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 201–226. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100328>
- Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, 34(1), 17–24. <https://doi.org/10.1037/pag0000288>
- Sartori, A.C., Vance, D.E., Slater, L.Z. & Crowe, M. (2012). The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for healthcare practice and research. *J Neurosci Nurs.*, 44(4):206-217. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182527690>
- Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., & Mohan, G. (2017). Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci.*, 127(7):624- 633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>
- Stewart, A.G. & Beart, P.M. (2016). Inflammation: maladies, models, mechanisms, and molecules. *Br J Pharmacol.*, 173(4):631-634. <https://doi.org/10.1111/bph.13389>
- Tahmi, M., Palta, P., & Luchsinger, J. A. (2021). Metabolic Syndrome and Cognitive Function. *Current cardiology reports*, 23(12), 180. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01615-y>
- Taragano, F.E. (2019). *Deterioro cognitivo: un desafío en clínica médica y atención primaria*. Laboratorio Gador.
- Vaz, M., & Silvestre, S. (2020). Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European journal of pharmacology*, 887, 173554. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
- Wallin, A., Kettunen, P., Johansson, P. M., Jonsdottir, I. H., Nilsson, C., Nilsson, M., Eckerström, M., Nordlund, A., Nyberg, L., Sunnerhagen, K. S., Svensson, J., Terzis, B., Wahlund, L. O., & Georg Kuhn, H. (2018). Cognitive medicine - a new approach in health care science. *BMC psychiatry*, 18(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1615-0>
- Wallin, K., Solomon, A., Kåreholt, I., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2012). Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 31(3), 669–676. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111736>
- Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E. M., Harris, T., Shorr, R. I., Tylavsky, F. A., & Newman, A. B. (2004). The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 292(18), 2237–2242. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2237>

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS




Fisiología del SNC y emergencia de las funciones mentales


El sistema nervioso central (SNC) es un sistema de células especializadas en el manejo de información, conformado por neuronas y células de la glía que se agrupan en conjuntos de módulos con funciones particulares y cierta autonomía, pero, a su vez, con la capacidad de interactuar entre sí para suplementarse y/o complementarse, complejizando los niveles de análisis y optimizando la funcionalidad del sistema nervioso en sí mismo y del organismo en general, de manera que, partiendo de funciones básicas o asociaciones de datos menos complejas, lleva a la emergencia de supra funciones o funciones mentales superiores, gracias a asociaciones de datos más complejas, provocando la emergencia de las diferentes áreas del funcionamiento mental como son las emociones, las cogniciones y las conductas que son las que, en última instancia, en su interjuego proveen al individuo de la capacidad de cumplir con los preceptos biológicos de supervivencia, sustentabilidad, trascendencia y generación de ventajas evolutivas para la especie.

Fisiopatología y articulación clínica del espectro estrés-ansiedad-depresión

La palabra estrés hace referencia al proceso de adaptación al cambio y es un término que en diferentes ámbitos puede tener acepciones particulares. Más allá de su definición, lo importantes es entender los mecanismos mentales y biológicos que en última instancia median su funcionamiento. Entender estos mecanismos es la puerta a poder modularlos a través de intervenciones terapéuticas cuando es necesario. Nuestro sistema nervioso central y su función emergente, la mente, cuentan con diferentes protocolos de manejo de la información filogenéticamente desarrollados para hacer frente a los cambios. La unidad funcional bási-

Andrés Carlos Ragusa

Médico Especialista en Psiquiatría,
 Instituto Universitario Hospital
 Italiano de Buenos Aires.
 Magíster en Psicoimmunoneuro-
 endocrinología,
 Universidad Favaloro.
 Docente del Instituto Universitario
 CEMIC.



ca de este sistema a nivel celular está determinado por las neuronas como células especializadas en la transmisión de información y las células de la glía como otro conjunto celular que, articulado con las primeras, y con múltiples y cada vez mejor entendidas funciones de sostén y soporte en diferentes aspectos de la fisiología celular, determinan lo que en última instancia observamos como emociones, cogniciones y conductas (Charney et al., 2013).

A modo de modelo teórico que intente objetivar el funcionamiento mental podemos decir que contamos con tres sistemas de análisis y ajustes para la adaptación en el corto, mediano y largo plazo. Los tres sistemas tienen en común la capacidad de percibir, registrar y asociar datos para tomar decisiones pero lo hacen con protocolos un poco particulares en cada caso. El sistema de manejo de la ansiedad percibe el aquí y ahora para provocar ajustes inmediatos o de corto plazo de acuerdo a las necesidades del momento. El estado de ánimo sensa y provoca ajustes de mediano plazo, es decir, analiza períodos próximos o pasados más extensos y determina ajustes con otros tiempos. La estructura de personalidad es un sistema de patrones de procesamiento de la información y de determinación de comportamientos que permite análisis y ajustes basados en protocolos mucho más estables a lo largo del tiempo.

La ansiedad es una función que tiene nuestra mente para relacionarse con el medio que nos rodea. Cuando algo a nuestro alrededor nos “ataca”, nos “amenaza” o nos “desafía”, los mecanismos de la ansiedad se ponen en funcionamiento para resolver esa situación, evitar ese daño y continuar con nuestras actividades. Cabe aclarar que si bien hablamos de ansiedad como un fenómeno mental, la misma al activarse moviliza una multiplicidad de conexiones con el cuerpo para llevar adelante esa defensa, o sea que, así como hay una ansiedad psíquica, también hay una ansiedad física o manifestaciones físicas de la ansiedad. La ansiedad también provoca en última instancia los ajustes conductuales para adaptarnos al medio o hacer que el medio se adapte a nosotros.

Los mecanismos de la ansiedad están siempre latentes para que podamos defendernos o actuar de acuerdo a lo requerido, porque en cualquier momento podría ser necesario activarlos. Cuando algún evento los activa, éstos se ponen en acción, encuentran una solución para dicha amenaza y vuelven a la forma latente hasta que se presente otra situación. Como vemos, la ansiedad hasta cierto punto, no sólo es normal sino que es necesaria para nuestra subsistencia. Así como hay una ansiedad que es normal y adaptativa, también hay manifestaciones patológicas de la ansiedad debido a que como cualquier otra función de nuestro organismo puede enfermarse y expresar

síntomas. Lo habitual en el mundo moderno en que vivimos es que nuestros mecanismos de ansiedad se pongan en funcionamiento y que debido a la excesiva estimulación a la que estamos expuestos, estos mecanismos no se puedan desactivar y volver a la forma latente, por lo que estando activos en forma permanente comienzan a expresar las formas patológicas de la ansiedad.

Los trastornos de ansiedad son manifestaciones patológicas de ansiedad que nos indican la presencia de un desequilibrio en nuestro manejo del estrés. Son de los trastornos más prevalentes y se calcula que hasta un tercio de la población padece de algún trastorno de ansiedad a lo largo de su vida.

Ataques de pánico, fobias, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático son las diferentes formas de trastornos de ansiedad que más frecuentemente se ven en la actualidad, son distintas formas clínicas de expresar la ansiedad patológica. La posibilidad de que padezcamos uno u otro trastorno depende de múltiples variables, desde cuestiones genético-biológicas pasando por experiencias adversas del pasado hasta las situaciones estresantes de la actualidad.

Los trastornos de ansiedad suelen motivar la consulta médica en servicios de guardia, donde es frecuente que no se constate ninguna enfermedad médica o alteración orgánica que explique dichos síntomas, por lo que el paciente es rápidamente dado de alta. A veces el paciente es derivado a control médico clínico por consultorios externos, para terminar de descartar la presencia de otras enfermedades que podrían explicar dichos síntomas, lo cual es adecuado debido a que para diagnosticar crisis o trastornos de ansiedad se debe descartar la presencia de otras enfermedades médicas. Se debe además, descartar la presencia de consumo de sustancias ya que es un factor frecuentemente implicado en la historia de desarrollo o en el desencadenamiento de los trastornos de ansiedad.

Una vez descartadas otras posibles causas, estamos en condiciones de iniciar el tratamiento específico indicado para éste tipo de trastornos. Los profesionales de la salud mental contamos con tres herramientas fundamentales a la hora de tratar estos trastornos según las últimas revisiones de la evidencia científica (Taylor, 2021):

1. Psicoeducación: algo tan simple como la provisión al paciente de información sobre su problema ha demostrado ser efectiva en el control sintomatológico agudo. En la medida en que el paciente reconoce que sus síntomas están relacionados con factores psicológicos, que su vida no está en peligro y que puede intervenir paulatinamente en el control de los síntomas se va ganando poder y control sobre el trastorno.

2. Psicoterapia: existen en la actualidad múltiples modelos psicoterapéuticos que han demostrado evidencia de efectividad en el control de los síntomas en agudo y en la prevención de síntomas a futuro. La terapia cognitivo-conductual es la que más amplia evidencia ha demostrado y la que más frecuentemente se recomienda en las guías de tratamiento. El trabajo psicoterapéutico no sólo se orienta hacia el manejo de los síntomas, sino que además se dirige hacia el reconocimiento y modificación de las cogniciones o pensamientos que predisponen al desarrollo y a las recurrencias del trastorno de ansiedad. Una de las pocas desventajas del tratamiento psicoterapéutico es que su efecto no es inmediato y generalmente se tarda algunas semanas a meses en comenzar a evidenciar sus resultados, por lo que el paciente debe saber que puede haber manifestaciones de ansiedad sobre todo al inicio del tratamiento.

3. Psicofármacos: gran cantidad de evidencia científica respalda el uso de diferentes psicofármacos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, lo cual no implica que su uso sea obligatorio en todos los pacientes. Los nuevos antidepresivos denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, fluoxetina, sertralina, escitalopram y paroxetina) son el tratamiento psicofarmacológico de elección, porque actúan en la fisiopatología del trastorno, son sumamente efectivos y presentan pocos efectos adversos en comparación con los viejos antidepresivos de décadas anteriores. Se suelen indicar hasta que desaparezcan los síntomas y por un plazo de aproximadamente seis meses luego de la remisión de los mismos, ya que esto ha demostrado un efecto protector de las recaídas. Es común que durante el tratamiento en agudo para controlar los síntomas que tanto miedo y malestar generan, se indiquen ansiolíticos (por ejemplo, clonazepam o alprazolam) por su efecto inmediato en el control de la ansiedad. El problema de los ansiolíticos es que su efecto desaparece en la medida que la droga se elimina del cuerpo porque no actúa sobre la fisiopatología del trastorno, es sólo un tratamiento sintomático (como la aspirina para la fiebre), en ocasiones se utilizan ansiolíticos en el inicio del tratamiento, hasta que el resto de las intervenciones terapéuticas provoquen sus efectos (antidepresivos y/o psicoterapia y/o cambios de hábitos). Todo paciente que reciba algún psicofármaco debe estar en control con un psiquiatra o por lo menos con su médico de cabecera en la medida que el mismo esté entrenado en su uso.

El tratamiento de los pacientes con Trastorno de Ansiedad no implica que se deban utilizar todas las intervenciones antes descriptas en todos los pacientes, sino que en cada caso en particular se evalúe y decida con el paciente qué tratamiento se va a elegir en base

a múltiples variables, por ejemplo: antecedentes personales y familiares del trastorno, gravedad del cuadro actual, respuestas a tratamientos previos, etc.

Con el fin de ejemplificar el modelo de toma de decisiones a la hora de indicar un tratamiento podemos proponer que en un paciente con episodios leves y de comienzo reciente que nunca había recibido tratamiento es probable que se inicie el mismo con psicoeducación más psicoterapia y si presenta buena evolución probablemente nunca requiera psicofármacos. En pacientes con historia de múltiples Crisis de Pánico, con tratamientos psicoterapéuticos previos pero con recurrencias del trastorno es probable que se beneficie del tratamiento psicofarmacológico desde el inicio. Por otro lado, existen pacientes que se niegan a realizar psicoterapia y solicitan un alivio sintomático inmediato debido a la cuota de sufrimiento que vienen padeciendo, casos en los cuales se iniciará tratamiento psicofarmacológico y se evaluará de acuerdo a la respuesta si se hace necesaria alguna otra intervención.

Algunas de las guías de tratamiento más importantes para los diferentes trastornos de ansiedad, hacen hincapié en que las decisiones terapéuticas las debe tomar el paciente (de acuerdo a sus necesidades y posibilidades) con la asistencia del profesional de la salud mental (que aporta el conocimiento técnico-científico y su experiencia clínica) (Taylor, 2021).

Se considera de gran importancia mencionar que el adecuado reconocimiento y tratamiento de este tipo de trastornos evita la cronicación de los síntomas, disminuye los niveles de discapacidad, disminuye el riesgo de desarrollar otros trastornos psiquiátricos como depresión, trastornos por consumo de sustancias u otros trastornos de ansiedad, así como también mejora el bienestar, la calidad de vida y el normal desenvolvimiento y productividad de las personas.

El conjunto de los trastornos de estado de ánimo no bipolares configura otro motivo de consulta frecuente en la práctica médica habitual, donde muchas veces se hace necesaria la intervención psicofarmacológica con antidepresivos. La presencia de estos trastornos en las estadísticas actuales hace que el uso de estos psicofármacos se haya hecho tan extensivo en estos tiempos. Desde su descubrimiento y aplicación en la década de 1950 al día de hoy, hemos progresado mucho en entender el efecto terapéutico al principio, luego los efectos secundarios y efectos adversos, de la mano del uso de estos medicamentos en grandes poblaciones de pacientes. Por otro lado, la fuerza del uso poblacional de estos medicamentos ha impulsado al desarrollo de investigaciones clínicas y preclínicas y, luego, a la emergencia de teorías y certezas acerca del mecanismo de acción de estas herramientas terapéuticas que con el tiempo han ido evolucionando, progresando y complejizándose hasta llegar al mo-

mento actual en donde tenemos en claro que el entendimiento de éstos fenómenos todavía sigue siendo u proceso en pleno desarrollo que día a día nos trae nuevos elementos a las certezas ya establecidas.

Niveles de análisis del efecto biológico de los psicofármacos

a. Nivel neuroanatómico macroscópico

Para empezar a analizar el efecto biológico de los antidepresivos tenemos que objetivar el lugar físico donde sabemos que actúan. Desde el punto de vista neuroanatómico, el sistema nervioso se organiza de la siguiente manera para su estudio (ver Figura 1):

Las áreas cerebrales principalmente implicadas tanto en la fisiopatología de los trastornos mentales como en el efecto de los psicofármacos se podrían agrupar de la siguiente manera de acuerdo al esquema antes mencionado: el tronco del encéfalo (núcleos del rafe, locus cœruleus, área tegmental ventral), corteza prefrontal, hipocampo y amígdala. El “tallo cerebral emocional” se compone de tres redes principales: ascendente, descendente y moduladora. La red ascendente se compone principalmente de las zonas de haces espinotalámicos y sus proyecciones a los núcleos del tronco encefálico, que transmiten información sensorial del cuerpo a las estructuras rostrales. La red motor descendente que se subdivide en proyecciones mediales de la formación reticular que modulan el aumento de los estímulos que afectan a la saliencia emocional y las proyecciones laterales de la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo y la amígdala que activan comportamientos emocionales característicos. Por último, el tronco encefálico

es una parte del SNC que aloja un grupo de vías de neurotransmisores moduladores, como las derivadas de los núcleos del rafe (serotoninérgicos), área tegmental ventral (dopaminérgicos) y el locus cœruleus (noradrenérgicas), que forman una red moduladora que coordina las interacciones entre la red ascendente y la red descendente (Venkatraman, 2017). Estas estructuras intermedias, a su vez, aportan para las integraciones más complejas, que ocurren en el lóbulo frontal, insular, del cíngulo y otras regiones de la corteza cerebral. A través de estas interacciones bidireccionales, el tronco del encéfalo humano contribuye a la evaluación de la información sensorial y desencadena respuestas en patrones de acción que juntos constituyen el espectro finamente diferenciado de emociones posible. En el sistema nervioso central, la serotonina se produce casi exclusivamente en las neuronas que se originan en los núcleos del rafe en la línea media del tronco encefálico. Estas neuronas productoras de serotonina forman el sistema eferente más grande y más complejo en el cerebro humano. El rafe más caudal inerva la médula espinal, mientras que el núcleo dorsal del rafe y el núcleo rafe medial, inervan el resto del SNC por proyecciones difusas. De hecho, prácticamente cada célula en el cerebro está cerca de una fibra serotoninérgica y casi todos los comportamientos, así como muchas otras funciones del cerebro son regulados por la serotonina. No en vano transportadores y receptores de serotonina son un foco importante de desarrollo de fármacos con efecto en el sistema nervioso central, y muchos medicamentos actuales modulan la neurotransmisión de la serotonina como antidepresivos y antipsicóticos. Por eso es más certero pensar la serotonina como una molécula moduladora más que estimulante o inhibi-

Figura 1.

SISTEMA NERVIOSO	SNC	Encéfalo	Cerebro	Hemisferios	Corteza
					Sustancia blanca
					Form. grises
		Tronco	Diencefalo	Tálamo	
			Mesencefalo	Hipotálamo	
	Protuberancia				
	Cerebelo	Bulbo			
	Médula				
	SNP	Somático	Nervios craneales		
			Nervios raquídeos		
Autónomo		Simpático			
		Parasimpático			

dora, con un rol de coordinación y mantenimiento de un cierto equilibrio funcional de las diferentes áreas neuroanatómicas desde el origen de sus proyecciones en los núcleos del rafe hasta sus conexiones con hipocampo, amígdala, corteza prefrontal, núcleo accumbens e hipotálamo (Andrews et al., 2015).

Biología celular y molecular

A su vez el sistema nervioso central (SNC) está compuesto de la siguiente manera, a nivel celular y molecular (Charney et al., 2013):

- Neuronas de diferentes formas (unipolares, bipolares, multipolares), tamaños y funciones.
- Células de la glía centrales y periféricas.
- Uniones interneuronales especializadas o sinapsis de diferentes formas: axodendrítica, axosomática, axoaxónica.
- Mensajeros químicos interneuronales o neuroactivos dentro de los cuales encontramos neurotransmisores clásicos (como GABA y glutamato), neurotransmisores no clásicos o neuromoduladores (como acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina, que si bien, no son estrictamente neurotransmisores, a los fines prácticos continuaremos denominándolos de esa manera en adelante) y neuropéptidos y otras moléculas como neuropéptido Y, encefalinas, endorfinas, sustancia P u óxido nítrico (son otros tipos de moléculas de comunicación intercelular en términos de síntesis, almacenamiento y disponibilidad en el SNC).

¿Qué define a un neurotransmisor? (Charney et al., 2013):

- Que es sintetizado en la neurona que lo libera.
- La sustancia debe estar en la neurona en la forma química en la cual es liberada.
- Su administración exógena provoca los mismos efectos post-sinápticos.
- Debe actuar en receptores específicos que pueden ser bloqueados por antagonistas específicos.
- Deben existir mecanismos activos para la finalización de la acción del NT.
- Se sintetizan generalmente en la terminal nerviosa.
- Se almacenan en la célula presináptica a través de procesos activos.

¿Cuál es el origen molecular de los neurotransmisores y cómo funcionan los antidepresivos?

- Los neurotransmisores son pequeñas moléculas derivadas de aminoácidos, o sea, aminoácidos modificados. Los aminoácidos son las unidades químicas o “bloques de construcción” del cuerpo que forman las proteínas. Las sustancias proteicas construidas gracias a estos 20 aminoácidos forman los músculos, tendones, órganos, glán-

dulas y prácticamente todo nuestro organismo. Existen dos tipos principales de aminoácidos que están agrupados según su procedencia y características. Estos grupos son aminoácidos esenciales y aminoácidos no esenciales. Los aminoácidos que se obtienen de los alimentos se llaman “aminoácidos esenciales”. Los aminoácidos que puede fabricar nuestro organismo a partir de otras fuentes se llaman “aminoácidos no esenciales”. El crecimiento, la reparación y el mantenimiento de todas las células dependen de ellos. Después del agua, las proteínas constituyen la mayor parte del peso de nuestro cuerpo.

- El aminoácido triptófano da origen a la serotonina, la fenilalanina da origen a la noradrenalina y la tirosina a la dopamina por complejos mecanismos de síntesis mediados por diferentes enzimas (Palego et al., 2016). Estos neurotransmisores se sintetizan y almacenan en el terminal sináptico y se liberan a la hendidura sináptica para cumplir su función de transmitir información a la neurona postsináptica actuando en el receptor correspondiente, desencadenando la acción de los segundos mensajeros que informa a las neuronas y sus correspondientes circuitos neurales sobre los cambios biológicos necesarios que implican modificaciones postraduccionales y de la expresión génica que en última instancia terminan provocando cambios neurotróficos (cambios tróficos celulares), neuroplásticos (modificaciones en las conexiones interneuronales) y neurogénesis (generación de nuevas neuronas en áreas cerebrales específicas) (Azizi, 2022; Duman, 1999).
- La serotonina es una molécula ampliamente distribuida en todos los reinos de la vida sobre el planeta y que por algún motivo biológico ha sido conservada evolutivamente cumpliendo diferentes funciones desde molécula energética, antioxidante, reguladora del desarrollo de tejidos, reguladora de defensas, de ritmos biológicos y hasta de la conducta. En seres humanos se encuentra formando parte de múltiples órganos y sistemas, además de ser una molécula de señalización intercelular en el sistema nervioso central, de hecho existen dos compartimentos distintos sin conexión entre sí, la serotonina del SNC producida por las neuronas de los núcleos del rafe y la proveniente de la secreción de las células enterocromafines del intestino delgado, que circula además en sangre y representa el noventa por ciento de la serotonina presente en nuestro organismo. La pregunta más desafiante a nuestros fines es cómo y porque unas pocas neuronas productoras de serotonina en el tronco del encéfalo modulan funciones mentales tan complejas como la ansiedad y el estado de ánimo.

mo, siendo esto comprobado por el hecho de que los antidepresivos que actúan en su metabolismo son las drogas más ampliamente utilizadas por su efectividad en el campo de estos trastornos de la salud mental (Pilowsky et al., 2018).

- Los antidepresivos Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloquean el transportador de serotonina en la neurona presináptica haciendo que el neurotransmisor persista más tiempo en la hendidura sináptica, provocando que el efecto de su acción se modifique, optimizando la señalización sináptica y por lo tanto el funcionamiento del circuito neural y en última instancia la articulación entre las diferentes áreas cerebrales que lleva a la remisión sintomática observada clínicamente en los pacientes. Ahora bien, suponer que esta teoría simplificada es la explicación plena del complejo efecto biológico de los antidepresivos es un error. Lo que acabamos de describir es apenas el puntapié inicial del efecto de los mismos, es apenas la descripción de las certezas más claras que tenemos al respecto, pero es importante señalar que los mecanismos neurobiológicos implicados son mucho más amplios de lo que acabamos de explicar (Andrews et al., 2015).
- La dinámica temporal del efecto de los antidepresivos va de la mano de sus efectos biológicos, es decir, cambios en la señalización sináptica y en los mecanismos de segundos mensajeros que empiezan a ocurrir en milisegundos. Existen luego modificaciones intracelulares más complejas como modificaciones postraduccionales de ARN, cambios en la expresión génica o de la arquitectura celular como modificaciones de las espinas dendríticas que probablemente necesiten horas a días para producirse y expresar sus efectos. Cambios neurotróficos, neuroplásticos y neurogénicos más complejos que probablemente requieran de semanas a meses para generarse y establecerse (Davis et al., 2002).
- El estrés agudo y el estrés crónico a través de su constelación endócrina tiene un efecto biológico directo y objetivable, tanto estructural como funcional, reduciendo el tamaño y función de áreas como la corteza prefrontal e hipocampo, provocando además atrofia dendrítica y disminución de las espinas dendríticas, además de alteraciones funcionales en la amígdala como hiperactividad de dicho núcleo (Duman, 1999). Los antidepresivos, mediante las vías biológicas celulares y moleculares antes mencionadas, revierten estos efectos, provocando en última instancia la mejoría clínica observada en los pacientes. Décadas después de haberse iniciado el uso poblacional de estos psicofármacos comenzaron a perfilarse

las teorías monoaminérgicas como hipótesis explicativas de su mecanismo de acción. Tiempo después se implicaron a los mediadores del estrés agudo y crónico como nuevos jugadores en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión, siendo estos, cambios que se revierten por el efecto de los antidepresivos. En décadas posteriores las teorías neurogénicas, neurotróficas y neuroplásticas comenzaron a formar parte de los posibles mecanismos de acción de los antidepresivos. En épocas aún más recientes, de la mano del progreso del estudio del sistema inmune y su *cross-talking* con el SNC y, por lo tanto, con el funcionamiento mental en situación de salud y enfermedad, se han ido complementando las teorías fisiopatológicas de los trastornos de ansiedad y depresivos con un componente inmune y posteriormente se ha hipotetizado sobre el efecto de los antidepresivos sobre el sistema inmune, principalmente a través de su acción sobre los mediadores inflamatorios como las citoquinas (Haroon, 2012; Walker, 2013). Crecientes datos científicos y sucesivas publicaciones relacionan la inflamación con el cerebro y la conducta, pacientes con Depresión y aumento de biomarcadores de inflamación, administración de citoquinas que induce síntomas depresivos, diferentes fuentes y modelos de estrés y aumento de mediadores inflamatorios, alteración del metabolismo de neurotransmisores debido al efecto central y periférico de las citoquinas, efectos de las citoquinas sobre la función neuroendócrina y sobre la neurogénesis en el cerebro, sin olvidar el dato complementario de múltiples ensayos clínicos de antiinflamatorios que provocan beneficios terapéuticos en pacientes con trastornos mentales y hasta su incorporación en recientes guías de tratamientos como opciones terapéuticas en casos refractarios.

- En la actualidad estamos transitando una nueva revolución dentro de la psicofarmacología con el advenimiento y aprobación de nuevas moléculas con mecanismos de acción innovadores en relación a los clásicos ISRS u otros antidepresivos de uso actual, que nos confirman la complejidad fisiopatológica de los trastornos mentales, ya que logran resultados clínicos similares o mejores en términos de efectividad y rapidez de acción, actuando sobre vías biológicas distintas y novedosas a las clásicamente estudiadas. Esketamina en forma intranasal fue aprobada por la FDA en Marzo de 2019 como un tratamiento seguro y eficaz para la Depresión Refractaria a través de su acción en el metabolismo del glutamato, la vía biológica del mTorc1 y su consecuente optimización de la plasticidad sináptica que además demostró un tiempo de latencia mucho menor que los

clásicos antidepresivos (Swainson et al., 2019). Brexanolona es un neuroesteroide análogo de la alopregnanolona derivado de la Progesterona con efecto modulador alostérico gabaérgico aprobado por la FDA también en Marzo de 2019 para su uso en depresión posparto con un efecto clínico sostenido a los treinta días de una única aplicación intravenosa (Edinoff et al., 2021). Y por último es importante hacer mención de las drogas como LSD, Psilocyбина, 5 DMT y/o MDMA, que en décadas anteriores fueron utilizadas como psicodélicos en la población general y que, a fuerza de recientes investigaciones y resultados positivos, son una de las grandes novedades de la psicofarmacología actual para el futuro tratamiento de trastornos de ansiedad y depresión en sus diferentes formas clínicas. Dentro de lo novedoso de estas drogas debemos mencionar su mecanismo de acción modulador de múltiples neurotransmisores (serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA y glutamato), neurohormonas (oxitocina, vasopresina, PRL, cortisol) e inmunomoduladores con efectos neuroplásticos, siendo otra característica de estos compuestos su efecto sostenido a lo largo del tiempo luego de una o unas pocas administraciones (Inserra et al., 2021). El caso emblemático a mencionar es el de la MDMA (metilendioxi metanfetamina) que se encuentra próxima a ser aprobada por la FDA en los meses por venir, como tratamiento farmacológico en combinación con psicoterapia habiendo demostrado una efectividad superior en porcentajes de respuesta, menor latencia del efecto y mejoría sostenida a lo largo del tiempo en comparación a otros tratamientos farmacológicos ya conocidos para dichos trastornos (Feduccia et al., 2019).

Todos estos datos articulan teoría y práctica que sustentan la complejidad fisiopatológica de los trastornos mentales así como un entendimiento cada vez más amplio del mecanismo de acción de los psicofármacos con cada vez más “jugadores” moleculares implicados, siendo ésta una situación que nos abre la puerta a entender y generar nuevas posibilidades terapéuticas siempre necesarias en relación a las tasas crecientes de trastornos mentales en conjunción con elevados porcentajes de refractariedad a los tratamientos (Hasse, 2015; Taylor, 2021).

Es así que, al día de hoy, las hipótesis fisiopatológicas de los trastornos mentales se entrelazan con el conocimiento sobre el mecanismo de acción de los psicofármacos en los diferentes trastornos mentales, permitiéndonos entender que lo que ocurre en el SNC no es patrimonio único de las neuronas y de las células de la glía, sino que, en integración con el sistema endócrino, el sistema inmune y hasta con la microbiota de nuestro organismo, componen un

complejo sistema de permanentes interacciones (es lo que denominamos una dinámica ampliada de los sistemas biológicos implicados en la fisiopatología de los trastornos mentales, así como en la respuesta a los psicofármacos) al cual dividimos, a nivel teórico, en subcomponentes para poder entender y aprender sobre el mismo, pero que en la práctica requiere de un criterio integrador sistémico para una atención médica basada en la ciencia, y humanística en su aplicación cotidiana (dividir para entender/unir para atender, ya que la ciencia no es la realidad).

Referencias bibliográficas

- Andrews, P. W., Bharwani, A., Lee, K. R., Fox, M., & Thomson, J. A., Jr (2015). Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 51, 164–188. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.018>
- Azizi S. A. (2022). Monoamines: Dopamine, Norepinephrine, and Serotonin, Beyond Modulation, “Switches” That Alter the State of Target Networks. *The Neuroscientist*, 28(2), 121–143. <https://doi.org/10.1177/1073858420974336>
- Charney, DS et al. (Eds). (2013). *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford, Inglaterra: Oxford University Press.
- Davis KL., Charney D., Nemeroff C. et al. (Eds). (2002). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Filadelfia, Estados Unidos: Lippincott, Williams, & Wilkins.
- Duman, R. S., Malberg, J., & Thome, J. (1999). Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological psychiatry*, 46(9), 1181–1191. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00177-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00177-8)
- Edinoff, A. N., Odisho, A. S., Lewis, K., Kaskas, A., Hunt, G., Cornett, E. M., Kaye, A. D., Kaye, A., Morgan, J., Barrilleaux, P. S., Lewis, D., Viswanath, O., & Urits, I. (2021). Brexanolone, a GABA Modulator, in the Treatment of Postpartum Depression in Adults: A Comprehensive Review. *Frontiers in psychiatry*, 12, 699740. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.699740>
- Feduccia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2019). Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. *Frontiers in psychiatry*, 10, 650. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00650>
- Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 137–162. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.205>
- Haase, J., & Brown, E. (2015). Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression--a central role for the serotonin transporter?. *Pharmacology & therapeutics*, 147, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.10.002>
- Inserra, A., De Gregorio, D., & Gobbi, G. (2021). Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. *Pharmacological reviews*, 73(1), 202–277. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000056>
- Palego, L., Betti, L., Rossi, A., & Giannaccini, G. (2016). Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *Journal of amino acids*, 8952520. <https://doi.org/10.1155/2016/8952520>

Pilowsky PM (Ed). (2018). Serotonin. The mediator that spans evolution. Londres, Inglaterra: *Academic Press Elsevier*.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800050-2.12001-7>.

Swainson, J., Thomas, R. K., Archer, S., Chrenek, C., MacKay, M. A., Baker, G., Dursun, S., Klassen, L. J., Chokka, P., & Demas, M. L. (2019). Esketamine for treatment resistant depression. *Expert review of neurotherapeutics*, 19(10), 899–911.
<https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640604>

Taylor DM, Barnes TR, Young AH. (2021). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 14th Edition*. Chichester, Inglaterra: Wiley Blackwell.

Venkatraman A, Edlow BL, Immordino-Yang ML. (2017). The Brainstem in Emotion: A Review. *Frontiers in Neuroanatomy*, Mar 9, 11-15.

Walker FR. (2013). A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*, 67, 304-317.



Luradon[®]

Lurasidona 20-40-60-80 mg

Atípico con eficacia antidepresiva

 Afinidad por las necesidades del paciente ⁽¹⁾

 Favorable perfil metabólico ⁽²⁾

- Eficacia antidepresiva en Depresión Bipolar ^(2, 3)
- Eficacia en todo el espectro de los síntomas de la Esquizofrenia ⁽⁴⁾

4 CONCENTRACIONES

20

40

60

80



PRESENTACIONES: ENVASES CON 30 COMPRIMIDOS CONTENIENDO 20, 40, 60 Y 80 MG DE LURASIDONA

Siguiendo pautas internacionales, LURADON[®] se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.
PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.
Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).

1. Prospecto de Luradon[®], FUR ANMAT Diciembre 2021, Gador S.A.
2. Bawa R et al. Lurasidone: A New Treatment Option for Bipolar Depression - A Review. *Innov Clin Neurosci*. 2015;12(1-2):21-23.
3. Franklin R et al. Lurasidone for the treatment of bipolar depression: an evidence-based review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 11:2143-2152.
4. Loebel A et al. Efficacy of lurasidone across five symptom dimensions of schizophrenia: Pooled analysis of short-term, placebo-controlled studies. *European Psychiatry* 2015; 30:26-31.



Para más información sobre LURADON[®] visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

 **Gador**

Material exclusivo para
profesionales de la salud