

Posibles mecanismos y acciones farmacológicas involucradas en el efecto antimaníaco y estabilizador del humor (Segunda parte)

Possible mechanisms and pharmacological actions involved in the antimaniac and humor stabilizing effect of drugs (Second Part)

Fecha de recepción: 10 de noviembre de 2004 // Fecha de aceptación: 15 de enero de 2005

Resumen

El primer fármaco descrito para el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar fue el litio, que fue aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* tanto para el tratamiento de la manía aguda (antimaníaco), como para el tratamiento de mantenimiento (estabilizador del humor o del estado de ánimo) del trastorno bipolar. Desde aquel entonces hasta la actualidad se han incorporado diferentes fármacos para el tratamiento de ese trastorno.

En la primera parte de este trabajo, se estableció la diferencia entre los dos efectos terapéuticos mencionados: el antimaníaco y el estabilizador del humor o del estado de ánimo, a la vez que se señalaron los mecanismos de acción, con mayor sustento científico, involucrados en la génesis de cada uno de ellos.

En esta segunda parte, se describirá en primer lugar las acciones farmacológicas del litio que más se relacionan con su efecto neuroprotector: el aumento de la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 y la disminución de la excitotoxicidad mediada por glutamato. En segundo lugar, si bien el litio es el fármaco con mayor cantidad de estudios clínicos y básicos publicados, como estabilizador del humor, se describirán los mecanismos de acción y acciones farmacológicas que son compartidos con otros estabilizadores del humor (por ejemplo, el valproato de sodio y la carbamazepina). En último término, se hará referencia al posible correlato existente entre las acciones farmacológicas de los estabilizadores del ánimo y la modulación provocada sobre la posible fisiopatología del trastorno bipolar.

Palabras clave

trastorno bipolar, litio, valproato, carbamazepina, mecanismo de acción, inositol, GSK-3, Bcl-2, apoptosis, cono de crecimiento axonal.

Abstract

Lithium was the first drug for the treatment of bipolar disorder which was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of acute mania (antimaniac), and for the maintenance treatment of bipolar disorder (humor stabilizing effect). Since then numerous drugs for the treatment of this disorder appeared.

In the first part of this work, the difference between both therapeutic effects was established: the antimaniac and the humor stabilizing effects, and at the same time the mechanisms of action involved in the genesis of each effect was summarized with a scientific basis.

In the second part, the pharmacological actions of lithium related with neuroprotection will be described: the increased expression of the anti-apoptotic protein Bcl-2, and the decrease of glutamate mediated excitotoxicity. In addition, although lithium is the drug with the highest quantity of published basic and clinical trials, as a humor stabilizing drug, the mechanisms of action and the pharmacological actions shared with other humor stabilizing drugs (eg. sodium valproate and carbamazepine) will be described. Finally, the possible correlation between the pharmacological actions of the humor stabilizing drugs and the pathophysiological modulation of bipolar disorder will be outlined.

Key words

Bipolar disorder, lithium, valproate, carbamazepine, mechanism of action, inositol, GSK-3, axonal growth cone, Bcl-2, apoptosis.

Sebastián Alejandro Alvano

Médico Psiquiatra. Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Asesor de la Dirección del Hospital José T. Borda. Supervisor y Docente del Servicio de Psicopatología del Hospital Ramos Mejía. Jefe de trabajos prácticos, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente de la Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

Introducción

El término “estabilizadores del humor o del estado de ánimo” hace referencia a aquellas drogas utilizadas en la terapia de mantenimiento, para la profilaxis del trastorno bipolar. Debe diferenciárselo del término “antimaniaco” dado que este alude al tratamiento de la manía aguda.

El primer fármaco descrito para el tratamiento del trastorno bipolar fue el litio, que ya era utilizado desde el siglo XVII, como un producto medicinal para el tratamiento de diferentes cuadros. En 1949, John Cade, un médico australiano, refirió las propiedades del litio para el tratamiento de la manía aguda. En 1970 la FDA aprobó su indicación como antimaniaco, y en 1974 como estabilizador del humor o del estado de ánimo para la profilaxis del trastorno bipolar (1, 2, 3).

En la actualidad se utilizan distintos medicamentos para el tratamiento de este trastorno. Entre los fármacos con mayor eficacia demostrada, y sobre los que se registra la mayor cantidad de trabajos publicados, se deben mencionar, además del litio, al valproato de sodio y a la carbamazepina. Mientras que el valproato, hasta el presente solo fue aprobado para el tratamiento de la manía aguda (FDA-1995), la carbamazepina, si bien no ha sido aprobada para la terapéutica del trastorno bipolar, ha sido evaluada en una gran cantidad de trabajos científicos, cuyos resultados permitieron demostrar su eficacia como antimaniaco, con lo que puede ser postulada como una alternativa potencial, especialmente cuando no hay respuesta a la farmacoterapia con litio o con valproato (2). De acuerdo con lo mencionado, el tratamiento a largo plazo con los anticonvulsivantes como estabilizadores del humor, si bien esta avalado por una amplia experiencia clínica, requiere todavía de mayor investigación (3).

En esta segunda parte del artículo se describirá en primer lugar las acciones farmacológicas del litio que más se relacionan con su efecto neuroprotector: el aumento de la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 y la disminución de la excitotoxicidad mediada por glutamato. En segundo lugar, dado que el litio es el fármaco con mayor cantidad de estudios clínicos y básicos publicados, como estabilizador del humor (4, 5), se discutirán los principales mecanismos de acción que se correlacionan con este efecto, para luego describir los mecanismos de acción y acciones farmacológicas que son compartidos por otros estabilizadores del humor (por ejemplo, el valproato de sodio y la carbamazepina). En último término se hará referencia al posible correlato existente entre las acciones farmacológicas de los estabilizadores del ánimo y la modulación provocada sobre la posible fisiopatología del trastorno bipolar.

La apoptosis es contrarrestada por el aumento de expresión de la Bcl-2 y otras acciones neuroprotectoras del litio

Manji, entre otros autores sostiene que los factores genéticos y del desarrollo, el estrés, el aumento de glucocorticoides y la repetición de episodios afectivos, o la progresión de ellos mismos, entre otros factores, pueden provocar fallas en la capacidad de recuperación (resiliencia) celular, a través de diferentes mecanismos, entre los cuales se incluyen:

1. Reducción en la utilización de glucosa y, por ende, de la capacidad energética de la neurona hechos que generan un estado de “neuropeligrosidad”.
2. Un aumento de la excitotoxicidad mediada por glutamato: la sobreactivación de los receptores ionotrópicos del glutamato (NMDA y no NMDA) contribuye a la neurotoxicidad, que se produce como respuesta a la sobreactivación de las enzimas calcio-dependientes y a la generación de radicales libres del oxígeno.
3. Disminución de la expresión del factor neurotrófico derivado

del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor* o *BDNF*) (6, 7, 8): distintos tipos de estrés dan como resultado un importante descenso del BDNF. Como ya se mencionó, la expresión del BDNF, como la de otros factores neurotróficos, es necesaria para la supervivencia y el funcionamiento de las neuronas en el cerebro adulto (6).

Si bien este factor neurotrófico se ha relacionado más con la depresión unipolar, un trabajo reciente ha demostrado un defecto en la expresión del BDNF en el trastorno bipolar (9), hecho que quedaría enmascarado por la bien conocida hiperactividad AMPc/PKA que ocurre en el mismo. Dado que el litio induce una disminución de la vía de señalización AMPc-PKA-CREB-BDNF, este no sería el mecanismo por el cual los estabilizadores del estado de ánimo producen su efecto, a diferencia de lo que ocurre con los antidepresivos (9).

La pérdida de factores neurotróficos y la activación de un programa de muerte celular en las neuronas

El nombre de “factores neurotróficos” se debe a que se pensaba que favorecían la supervivencia de las neuronas al estimular su metabolismo. En la actualidad se sabe que estos factores son más bien promotores de esa supervivencia, ya que inhiben un programa intracelular “suicida” denominado muerte celular programada o PCD (6).

La muerte celular programada (PCD) es un proceso fisiológico en el cual programas moleculares, que son intrínsecos para la célula, son activados para causar su destrucción (6).

Este proceso es propiedad fundamental de todos los organismos multicelulares y resulta crucial para su desarrollo, la morfogénesis de sus órganos, la homeostasis de los tejidos y la defensa frente a células infectadas o dañadas. Sin embargo, una PCD excesiva puede finalizar en enfermedades tales como la inmunodeficiencia o enfermedades neurodegenerativas. Es importante aclarar que, si bien en los trastornos afectivos se ponen en juego estos mecanismos de muerte celular programada o PCD, los trastornos afectivos no son enfermedades neurodegenerativas. En estas últimas la atrofia y la muerte celular es esparcida y difusa, mientras que en los trastornos del estado de ánimo la PCD ocurre en regiones específicas (6).

El término PCD es frecuentemente usado de manera intercambiable con “apoptosis”, una forma de muerte celular con una morfológica característica, por lo que la apoptosis apoptosis es solo una forma de PCD.

La PCD puede ocurrir por una **vía extrínseca**, en la que se activan los denominados **receptores de la muerte** de la superficie celular o a través de un programa suicida: **la vía de activación intracelular**. En el interior de la célula existen proteínas con actividad anti-PCD (o antiapoptóticas) y otras con actividad pro-PCD (o proapoptóticas). Estas proteínas se agrupan en una familia denominada Bcl-2. Dentro de esta familia, las proteínas con propiedad anti-PCD son las Bcl-2, propiamente dichas, y la Bcl-XL, entre otras, mientras las pro-PCD son, principalmente, la Bad, la Bax y la Bak (6).

El mecanismo de destrucción celular se desencadena de la siguiente manera (Figura 1): cuando en el interior de la célula se expresan mayor cantidad de proteínas pro-PCD, como ocurre cuando disminuyen los factores neurotróficos, o cuando la neurona fue dañada o bajo un estado de “neuropeligrosidad” es sobreexigida, la mitocondria produce la liberación de una proteína transportadora de electrones, denominada **citocromo c**, hacia el citoplasma. El citocromo c se va a unir a otra proteína denominada **Apaf-1** (*apoptotic protease activating factor 1* o factor activador de proteasas apoptóticas-1), que a su vez, activará las denominadas “ejecutoras” de la muerte celular: **las caspasas** (6).

Las caspasas se encuentran *dormidas* dentro de la célula, ya que son sintetizadas como precursores inactivos o procaspasas, que deben ser clivadas para ser activadas. Se trata de una familia de enzimas (proteasas citosólicas) que en los mamíferos está constituida por 15 miembros, los cuales al ser activados desencadenarán una reacción proteolítica amplificada. De esta forma los miembros de la familia quedarán divididos en iniciadores y efectores de la PCD (6).

Cuando el citocromo c se une al Apaf-1, se produce una agregación de este complejo con muchas moléculas de procaspasas iniciadoras (específicamente con la procaspasa-9) provocándose una oligomerización. A partir de ese momento, el Apaf-1, pone en juego su actividad hidrolítica ATPasa dependiente, y provoca el clivaje de una alta cantidad de caspasas, que se activarán, clivando a otras (específicamente a la caspasa 3). Toda la cascada proteolítica continuará así hasta finalizar con la escisión de numerosas proteínas esenciales para la viabilidad celular (este modelo de activación a través del Apaf-1, denominado "inducción por proximidad u oligomerización", es el más frecuente).

La familia Bcl-2, por su parte interviene en todo este proceso de la siguiente forma:

La Bcl 2 es la principal proteína antiapoptótica de la célula, que evita la PCD (Figura 2) de la siguiente manera (6):

1. Inhibe la actividad hidrolítica ATPasa dependiente del Apaf-1.
2. Disminuye la liberación de calcio (Ca²⁺) y de citocromo c de la mitocondria.
3. Aumenta la captación mitocondrial de Ca²⁺ (disminuyendo la concentración del mismo del citoplasma).

Las proteínas proapoptóticas, por su parte, actúan del siguiente modo:

1. La Bad se une e inhibe la Bcl-2.
2. La Bax y la Bak estimulan la liberación de citocromo c de la mitocondria (6).

Estos mecanismos fueron citados aquí porque serán modulados, de alguna forma, por los estabilizadores del estado de ánimo, como el ácido valproico y el litio, aunque también por los fármacos antidepresivos, cuyos mecanismos de acción no se mencionan porque excede los objetivos de esta publicación.

Efectos neuroprotectores del litio

Las dos acciones que mayor relación guardan con el efecto neuroprotector del litio son (Figura 3):

a) El aumento de la expresión de Bcl-2: además del mecanismo, que ya se ha descrito, por el cual el litio aumenta la actividad

de la PKB (responsable no solo de aumentar la expresión de la Bcl-2, sino también de la fosforilación e inhibición de la Bad, impidiendo que esta inactive a la Bcl-2), otros mecanismos serian responsables del aumento de la expresión de la Bcl-2 por litio (10, 11). Entre ellos cabe mencionar:

- **La disminución de la proteína p53:** el litio disminuye la expresión de la proteína proapoptótica p53 (12). Se trata de un factor de transcripción, que al unirse a secuencias específicas del ADN, aumenta la expresión de la proteína Bax y disminuye la de la Bcl-2, favoreciendo de esta manera la apoptosis (13). Este sería uno de los mecanismos por el cual el litio aumenta la relación Bcl-2/Bax, de fundamental importancia para mantener la supervivencia celular. Además, el litio, a través de un mecanismo directo, disminuiría los niveles de la proteína Bax (14).

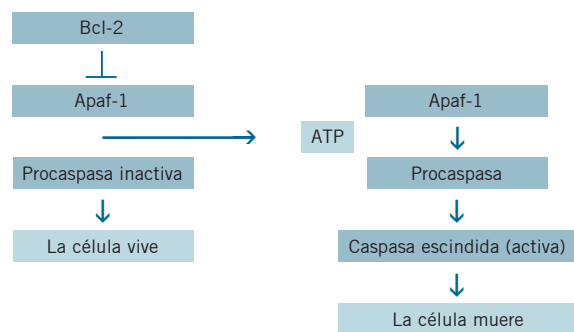
- **El aumento de la expresión de la PEBP-2β:** el litio aumenta la expresión de la subunidad β de una proteína que favorece la unión del poliovirus y actúa como factor de transcripción: la PEBP-2β (*Polyomavirus Enhancer Binding Protein 2β* o subunidad β de la proteína 2 de aumento de unión al poliovirus). La misma estaría relacionada con un aumento de la expresión de la Bcl-2 (15).

- **El aumento de la unión del CREB al sitio CRE:** Se ha observado que el litio aumenta la unión del factor de transcripción CREB al sitio CRE, hecho que fue relacionado con el aumento de expresión de la Bcl-2. No se sabe si esta acción se debe a la activación de la PKB o a algún otro mecanismo (16, 17).

b) La disminución de la excitotoxicidad mediada por glutamato: la

FIGURA 2

¿Cómo actúa la Bcl-2?

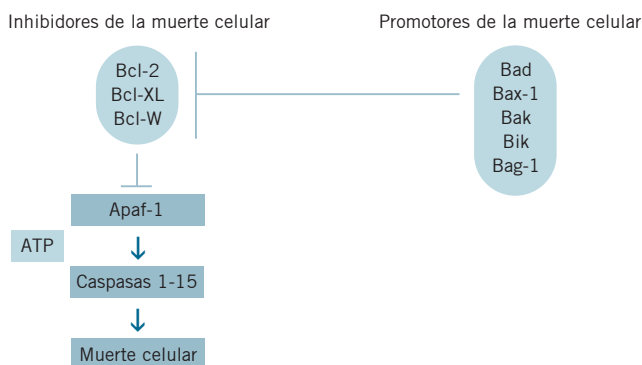


Modificado de: Kandel E, Schwartz JH, Jesser TM. *Principios de Neurociencia*. 4ed. Madrid: Mc Graw-Hill interamericana; 2001.

FIGURA 1

Inhibidores y promotores de la muerte celular

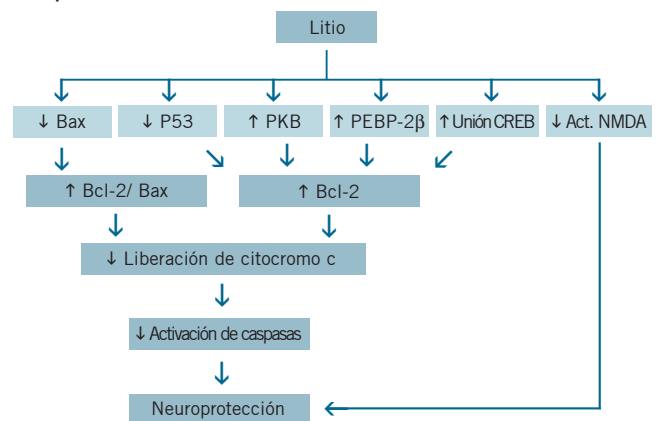
Vertebrados



Modificado de: Kandel E, Schwartz JH, Jesser TM. *Principios de Neurociencia*. 4ed. Madrid: Mc Graw-Hill interamericana; 2001.

FIGURA 3

Mecanismos relacionados con el aumento de la expresión de la Bcl-2 y los efectos neuroprotectores del litio



Modificado de: Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V. *Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. Bipolar Disord* 2002;4:129-36.

otra acción relacionada con el efecto neuroprotector del litio es la inhibición de la excitotoxicidad mediada por glutamato (18). Se ha visto que el tratamiento crónico con litio produce esta acción principalmente en las neuronas corticales, aunque también se ha descrito esta acción en las células granulosas del cerebelo (10). Dos fenómenos estarían involucrados con esta acción:

- **La disminución de la entrada de Ca^{2+} mediada por los receptores NMDA** (lo cual a su vez se ha relacionado con una disminución de la salida de potasio en los mismos) (19).
- **El aumento de la captación de glutamato en las terminaciones nerviosas de la corteza cerebral** (20).

Trabajos recientes (21), demostraron que el tratamiento crónico con litio aumenta los niveles de la concentración intracelular de Ca^{2+} inactivo, a la vez que disminuye la movilización de Ca^{2+} inducida por estímulo (hipótesis bimodal). De esta forma se estabilizarían las fluctuaciones en las ondas de Ca^{2+} intracelular, y se contrarrestaría la hiperactividad en las señales de Ca^{2+} , postuladas en el trastorno bipolar.

Esta acción sobre la homeostasis de la concentración intracelular de Ca^{2+} , juega un rol fundamental en el mecanismo neuroprotector del litio, tanto por aumentar la supervivencia celular (a través de una correcta transcripción de proteínas vitales), como por disminuir la neurotoxicidad (21).

Mecanismos de acción y acciones farmacológicas compartidas por otros estabilizadores del humor

Los anticonvulsivantes pueden compartir algunos de los mecanismos involucrados con el efecto estabilizador del humor, que ya fueron mencionado para el litio (Figura 4). Entre estos, los fármacos con mayor eficacia demostrada, y sobre los que se registra la mayor cantidad de trabajos publicados son el valproato de sodio y la carbamazepina (2).

Aunque muy probablemente los tres fármacos provoquen una disminución del inositol, según se verá más adelante (22), el resto de los mecanismos y acciones mencionados anteriormente, si bien son compartidas por el litio y el valproato (aunque aparentemente a través de diferentes mecanismos), no ocurriría lo mismo con la carbamazepina (23).

El tratamiento crónico con valproato produce acciones similares a las del litio sobre la PKC, aunque según algunos trabajos estas serían generadas por diferentes mecanismos y no dependerían de la disminución del mio-inositol, como está demostrado para el litio (3, 24, 25). Esta acción compartida sobre la PKC está avalada por el hecho de que la combinación de valproato con litio en concentraciones terapéuticas produce un sinergismo de

adición en la reducción de la proteína MARKCS. Este es uno de los argumentos que avala dicha combinación, en aquellos casos en los cuales fracasa la monoterapia (2, 3, 23).

El valproato también inhibe a la GSK-3 β por un mecanismo que, si bien no está del todo claro, sería diferente al del litio (4), produciendo además una inhibición de la histona diacetilasa (HDAC), enzima que, entre otras acciones, es capaz de regular las β -cateninas (22). Asimismo, la lamotrigina, otro anticonvulsivante utilizado en el trastorno bipolar (cuya eficacia ha sido demostrada principalmente para el tratamiento de los episodios depresivos del trastorno), también produciría una inhibición de la GSK-3 β (26, 27, 28).

El tratamiento crónico con valproato aumenta la expresión de la Bcl-2 a través de la activación de la vía de la ERK-MAPK, mecanismo que también fue relacionado con el aumento del neuropilo observado con ese fármaco (7, 8, 29).

Además de lo mencionado, el valproato aumenta la actividad de la familia AP-1, hecho que también podría relacionarse con sus efectos neuroplásticos (3, 23).

Correlato temporal entre los diferentes mecanismos de acción y acciones farmacológicas con el efecto terapéutico

Con el término “estabilizadores del humor o del estado de ánimo” se indican aquellos fármacos que son utilizados en la terapia de mantenimiento, para la profilaxis del trastorno bipolar, y se debe diferenciar del término “antimaniaco” que hace referencia al tratamiento de la manía aguda.

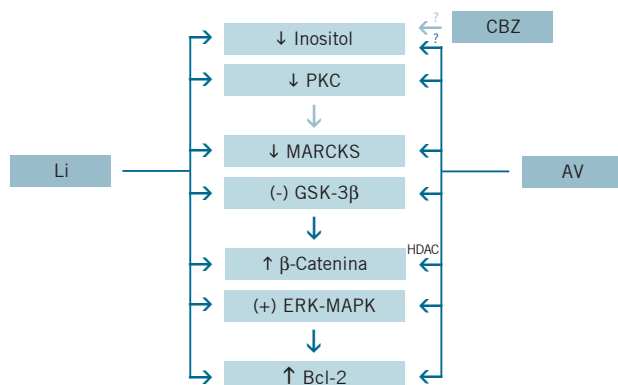
La administración de litio, valproato y carbamazepina, entre otros, producen en término de horas o días acciones agudas en regiones críticas que se corresponden con la fisiopatología del trastorno. Si bien algunas de ellas pueden estar relacionadas, según lo expresado anteriormente, con el manejo clínico agudo de la manía, al producir determinados cambios signosintomáticos (como por ejemplo, sobre la activación, o el sueño), no tienen un correlato temporal, ni han sido relacionada con el efecto profiláctico (1, 2, 3, 23, 30).

En cambio otras acciones agudas, previamente mencionadas, algunas de ellas posiblemente compartidas por los tres fármacos como la disminución del mio-inositol (24), y otras, descritas principalmente para el valproato y el litio, como la inhibición de la GSK-3 β (8), si bien tampoco tienen un estrecho correlato temporal con el efecto estabilizador del estado de ánimo, serán capaces de producir modificaciones subcrónicas en las vías de señalización y cascadas de amplificación intracelular, encargadas de disparar acciones crónicas, como cambios en la expresión genética y en la plasticidad cerebral, relacionados con tal efecto (3).

Los eventos a largo plazo, como la neuroprotección y el aumento de la sinaptogénesis, en determinadas áreas afectadas subyacen a las propiedades profilácticas de estas drogas y previenen la recurrencia de nuevos episodios (3). En el primer caso el aumento de la expresión de la Bcl-2, la modulación tardía sobre factores de transcripción derivada de la inhibición de la GSK-3 β y la disminución de la excitotoxicidad por glutamato desempeña un papel central. Por su parte, el aumento de la sinaptogénesis está íntimamente relacionado con las acciones tardías que se desarrollan en el cono de crecimiento, como la disminución de la proteína MARKS, los eventos desencadenados por la facilitación de la vía canónica y la reducción de la fosforilación de la proteína asociada a los microtúbulos MAP-1B, entre otras previamente citadas.

Tanto el efecto neuroprotector, como las acciones y los mecanismos involucrados en él, fueron extensamente desarrollados. A continuación, se presentarán los eventos relacionados con los cambios

FIGURA 4
Mecanismos de acción de los estabilizadores del estado de ánimo



en la citoarquitectura, para finalmente sugerir cómo los mismos podrían modificar la posible fisiopatología del trastorno.

Acciones sobre el cono de crecimiento axonal: un posible mecanismo de acción común involucrado con el efecto estabilizador del estado de ánimo

Se ha postulado que el litio, el valproato, y la carbamazepina podrían facilitar el desarrollo del axón, actuando a nivel de los conos de crecimiento axonal (22).

Los axones en elongación terminan en una protuberancia que se denomina cono de crecimiento, responsables de la navegación, guiando a los mismos hacia sus objetivos.

Los conos de crecimiento tienen tres regiones principales: 1. el núcleo central, rico en microtúbulos, mitocondrias y otras organelas, 2. los filopodios, largas y delgadas extensiones que proliferan del cuerpo y 3. los lamelipodios que, intercalados entre los filopodios, confieren al cono un aspecto erizado.

Los filopodios son ricos en actina y están cubiertos por una membrana que posee los receptores para las moléculas que sirven como señales de dirección para el axón, como la *Wnt* (31, 32). La longitud de los filopodios hace que estos tanteen el terreno antes que el núcleo central.

Determinadas señales, que actúan en los receptores de los filopodios, estimulan al cono de crecimiento para avanzar, retraerse o girar. Estas reacciones son impulsadas por los filamentos de actina, miosina y componentes de la membrana.

Una vez que el filopodio contacta una señal de adherencia, se contrae y empuja el cono de crecimiento hacia delante. Posteriormente, se desarrolla luego la siguiente secuencia de acontecimientos: 1. los filamentos de actina se reúnen (polimerizan) en el borde dirigente generando un flujo que empuja al filopodio hacia al frente, 2. por mecanismo de exocitosis se añade membrana al borde dirigente, 3. los microtúbulos del núcleo central avanzan hacia ese polo y forman un haz, alrededor del cual se colapsa el citoplasma, haciendo que aumente la longitud del tallo axonal (31).

Se ha observado que los conos de crecimiento tienen pronunciados ciclos en los cuales los filopodios y los lamelipodios se colapsan. Estos ciclos de colapso son seguidos de un activo desarrollo (Figura 5 y 6).

Williams & Harwood describieron en 2002 la primera acción común para las tres drogas estabilizadoras del humor más utilizadas (22). El litio, el valproato y la carbamazepina, actúan en el cono de crecimiento reduciendo la frecuencia de colapso y, como consecuencia, aumentando el área de desarrollo (Figura 6).

FIGURA 5

Conos de crecimiento: ciclo de colapso y ciclo de desarrollo activo

Cono de crecimiento: Ciclo de desarrollo activo.



Cono de crecimiento: Ciclo de colapso.

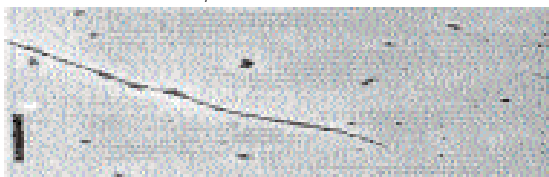


Figura A y B modificado de: Kandel E, Schwartz JH, Jessel TM. *Principios de Neurociencia*. 4ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2001.

Estas acciones no dependieron de la inhibición de la GSK-3β o de la HDAC, en cambio el agregado de inositol revirtió la acción de las tres drogas sobre el cono de crecimiento. Así, la depleción de inositol sería un mecanismo implicado con esta acción común de los estabilizadores del humor (22). Según se ha visto, este mecanismo está bien demostrado para el litio, y aunque existen trabajos relativamente recientes para el valproato, faltaría entonces demostrarse este mecanismo para la carbamazepina (22).

También el agregado de inhibidores de la prolil oligopeptidasa, una proteína citoplasmática que corta oligopéptidos cortos, de función desconocida, aumentó el inositol y revirtió el efecto de las tres drogas sobre el cono de crecimiento. Se sugiere, así, que esta enzima puede estar involucrada en la regulación del metabolismo del inositol (22).

Este primer reporte sobre una probable acción común de los estabilizadores del estado de ánimo sobre la neurona se condice con trabajos previos sobre el aumento del volumen de la materia gris luego de cuatro semanas de tratamiento con litio (8) o el crecimiento neuronal por ácido valproico, evidenciado por un aumento del volumen del neuropilo (7).

Posible correlato entre las acciones farmacológicas de los estabilizadores del estado de ánimo y la fisiopatología del trastorno bipolar

En la fisiopatología del trastorno bipolar, en forma general, intervendrían las mismas áreas que están involucradas en el procesamiento emocional, la respuesta al estrés, la depresión unipolar, y diversos trastornos de ansiedad.

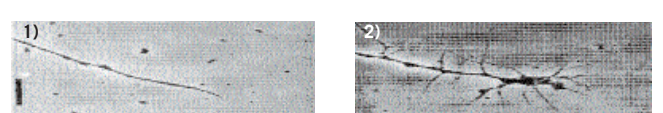
Aunque el circuito neuronal que interviene en diferentes procesamientos y/o trastornos puede ser muy similar, las posibles áreas alteradas dentro del mismo son diferentes para cada desorden, modificándose así todo el procesamiento de la información.

Strakowski y colaboradores, mediante, estudios volumétricos con resonancia magnética han encontrado, en pacientes con trastorno bipolar, una disminución del neuropilo en la corteza prefrontal y un aumento del volumen de la amígdala (33) (Figura 7).

La sección orbitofrontal (superficie orbital y medial) de la corteza prefrontal (CPF) posee conexiones recíprocas con la amígdala y se ha relacionado con la repuesta al entorno según los estados motivacionales y cognitivos. Su lesión provoca labilidad del ánimo y desinhibición de la amígdala, la cual es la parte del sistema límbico más específicamente envuelta en coordinar la activación entre las diferentes áreas encargadas, tanto de la expresión somática de las emociones, como de la experiencia consciente emocional (6).

FIGURA 6

Acción sobre el cono de crecimiento axonal



- En muestras sin tratamiento se observó que los conos de crecimiento tienen pronunciados ciclos de colapso (1) completos, seguidos de un activo desarrollo (2).
 - El litio (Li), el ácido valproico (AV) y la carbamazepina (CBZ) reducen la frecuencia de colapso y como consecuencia aumentan el área de crecimiento.

	M	CBZ	AV	Li
% COLAP	27%	5%	5%	9%
↑ AD (en %)		63	81	56

COLAP = COLAPSO AD = área de desarrollo M = muestra NO tratada

Modificado de Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood A. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002;417:292-5.

Tanto el desajuste del estado de ánimo, como el ciclado fueron relacionados con estos hallazgos (33).

Estos datos sobre las posibles áreas involucradas en la fisiopatología del trastorno bipolar son menos consistentes que aquellos que se tienen para la depresión unipolar, donde a pesar de que el circuito neuronal que interviene sería muy similar, las áreas alteradas serían diferentes. Los autores encuentran que, en pacientes con depresión unipolar, además de haber una disminución del volumen de la corteza prefrontal, existe, a diferencia del trastorno bipolar, una disminución de la amígdala.

Otra diferencia entre estos dos trastornos es que, mientras en la depresión unipolar se demostró una disminución hipocampal (principalmente en los pacientes que cursan con hipercortisolemia), este hallazgo, que sería de fundamental importancia en la fisiopatología de la misma, no se encontró en el trastorno bipolar (salvo estudios aislados no significativos) (6, 7, 33, 34). Cabe destacar que diferentes estudios de resonancia magnética han revelado también la reducción del volumen hipocampal en pacientes afectados por el mal de Cushing (otro cuadro vinculado con hipercortisolemia), o por estrés postraumático, entre otros trastornos. Este hallazgo del diagnóstico por imágenes demuestra, como generalmente ocurre, que la reducción del volumen hipocampal no es patognomónico de la depresión, confirmando así lo mencionado con anterioridad: en la actualidad no se puede relacionar un área exclusiva del sistema nervioso central únicamente con la fisiopatología de un trastorno mental, ni viceversa, un trastorno mental puede ser vinculado exclusivamente con la alteración de un área exclusiva del sistema nervioso central (6). Los eventos a largo plazo, como la neuroprotección y el aumento

de la sinaptogénesis, en determinadas áreas afectadas subyacen a las propiedades profilácticas inmanentes de los estabilizadores del humor. Diferentes estudios sugieren que los mismos tendrían algún tipo de selectividad por aquellas áreas críticas que han sido relacionadas con la fisiopatología del trastorno bipolar (3). Así, para el litio tanto sus mecanismos de acción como las acciones emergentes de ellos, han presentado algún tipo de selectividad por la lámina II y III de la región orbitofrontal (3, 10). Las modificaciones resultantes de aquellas acciones, en el posible circuito neuronal involucrado con la fisiopatología del trastorno, podrían ser responsables del efecto estabilizador del estado de ánimo.

Conclusión

Para el tratamiento del trastorno bipolar el litio es el fármaco que registra mayor cantidad de trabajos clínicos y básicos publicados. Este fármaco fue aprobado por la FDA tanto para el tratamiento de la manía aguda (antimaníaco), como para la terapia de mantenimiento (estabilizador del humor o del estado de ánimo). Si bien los mecanismos exactos para cada uno de estos efectos terapéuticos aún permanecen desconocidos, según diferentes publicaciones, los mismos no serían el resultado de acciones idénticas. Varios fármacos, con estructura química diferente, fueron postulados como antimaníacos, sin embargo, no todos ellos son estabilizadores del humor. Los mecanismos y/o acciones, compartidas por algunas de estas drogas serían las que más fuertemente quedarían involucradas para cada uno de estos efectos. Entre los fármacos con mayor eficacia demostrada se deben mencionar, además del litio, al valproato de sodio y la carbamazepina.

La administración de litio, valproato y carbamazepina, entre otros, producen en las primeras horas o días acciones en áreas involucradas con la fisiopatología del trastorno bipolar. Si bien algunas de ellas pueden estar relacionadas con el manejo clínico de la manía, no tienen un correlato temporal, ni han sido relacionadas con el efecto profiláctico de mayor latencia.

En cambio, otras acciones agudas, como la disminución del mioinositol y la inhibición de la GSK-3 β , entre otras, si bien tampoco tienen un exacto correlato temporal con el efecto estabilizador del estado de ánimo, serán capaces de producir modificaciones en las vías de señalización y cascadas de amplificación intracelular (acciones subcrónicas). Estas modificaciones serán las encargadas de producir eventos a largo plazo (acciones crónicas) como cambios en la expresión de genes y en la plasticidad cerebral, relacionados con tal efecto.

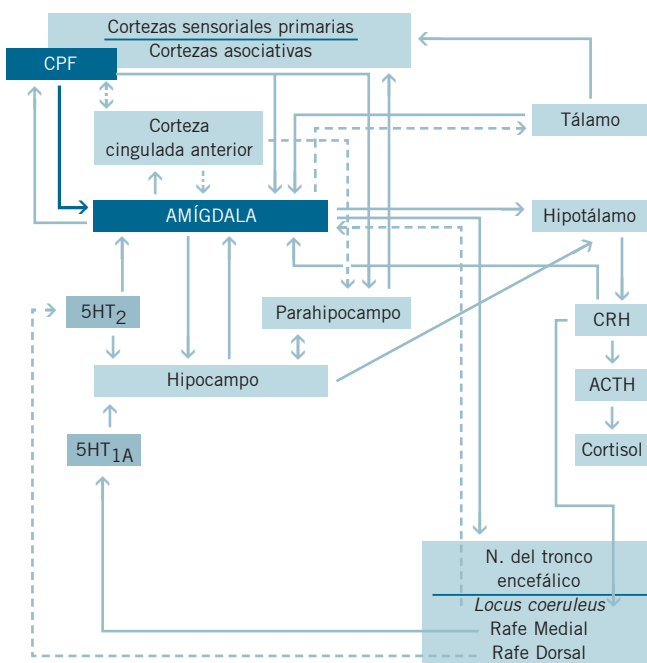
Si bien la mayor parte de las acciones involucradas en la estabilización del humor son compartidas por el litio y el valproato (aunque aparentemente a través de diferentes mecanismos), no ocurriría lo mismo con la carbamazepina. La disminución de inositol podría ser un evento común desarrollado por los tres fármacos, implicado en este efecto.

Los eventos a largo plazo, como la neuroprotección y el aumento de la sinaptogénesis, en determinadas áreas afectadas subyacen a las propiedades profilácticas de los estabilizadores del humor. Diferentes estudios sugieren que estas drogas tendrían algún tipo de selectividad por aquellas áreas críticas que, en otros trabajos, han sido relacionadas con la fisiopatología del trastorno bipolar.

Mediante estudios volumétricos con resonancia magnética se ha encontrado en pacientes con trastorno bipolar una disminución del neuropilo en la corteza prefrontal y un aumento del volumen de la amígdala.

FIGURA 7

Áreas relacionadas con la fisiopatología del trastorno bipolar



Algunas áreas relacionadas con el procesamiento emocional estarían afectadas en la neurobiología del trastorno bipolar.

Strakowski a través de estudios volumétricos con resonancia magnética encontró disminución del volumen de la corteza prefrontal y un agrandamiento de la amígdala en pacientes con TBP.

La sección orbito frontal de la corteza prefrontal (CPF), posee conexiones recíprocas con la amígdala. Su lesión provoca labilidad del ánimo y desinhibición de la amígdala.

El desajuste del estado de ánimo, y la ciclación se han relacionado con estos hallazgos.

La sección orbitofrontal de la corteza prefrontal posee conexiones recíprocas con la amígdala. Su lesión provoca labilidad del ánimo y desinhibición de la amígdala. Tanto el desajuste del estado de ánimo, como el fenómeno de ciclado, presentes en el trastorno bipolar se han relacionado con estos hallazgos.

La mayoría de los mecanismos de acción, como de las acciones emergentes, descritos para el litio, han presentado algún tipo de selectividad por la lámina II y III de la región orbitofrontal, siendo el posible efecto resultante de los mismos, observado por

el clínico, la estabilización del estado de ánimo.

Los avances neurobiológicos permiten dilucidar la fisiopatología de los diferentes trastornos, y facilitan una mejor interpretación de los mecanismos, por los cuales los fármacos gatillan acciones en las áreas involucradas, capaces de revertir el proceso, lográndose así el efecto terapéutico esperado. Los avances y la comprensión de estos hechos, junto con un buen manejo clínico y farmacológico, son de fundamental importancia para el uso racional de la medicación.

Referencias bibliográficas

- Freeman MP, Wiegand Ch, Gelenberg AJ. Lithium. In: Schatzberg AF, Nemeroff ChB editores. Textbook of Psychopharmacology. 3 ed. Arlington: American Psychiatric Publishing;2004. p. 547-65.
- Alvano SA. Pautas para el tratamiento del trastorno bipolar. Zieher LM, Alvano SA, Fadel D, Iannantuno R, Serra A, editores. Psiconeurofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas. 3 ed. Buenos Aires: Siltor;2003. p. 398- 403.
- Lenox RH, Frazer A. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff ChB editores. Neuropsychopharmacology, the fifth generation of progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1139-63.
- Gould TD, Chen G, Manji HK. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. Neuropsychopharmacology 2004;29:32-8.
- Cordeiro ML, Gundersen CB, Umbach J. Convergent effects of lithium and valproate on the depression of proteins associated with large dense core vesicles in NGF-differentiated PC12 cells. Neuropsychopharmacology 2004;29:39-44.
- Alvano SA. Perspectiva Neurocientífica. Medicina s.a editor. Avatares de la Clínica. Buenos Aires: Masson Doyma;2004. p. 25-123.
- Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. Nat Med 2001; 7:541-7.
- Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. Mol Psychiatry 2000;5:578-93.
- Karege F, Schwald M, El Kouaissi R. Drug-induced decrease of protein kinase A activity reveals alteration in BDNF expression of bipolar affective disorder. Neuropsychopharmacology 2004;29:805-12.
- Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. Bipolar Disord 2002;4:129-36.
- Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1999;96:8745-50.
- Chen RW, Chuang DM. Long-term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. J Biol Chem 1999; 274:6039-42.
- Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, Wang HG, Lin HK, Liebermann DA et al. Tumor-suppressor p53 and Bax gene-expression in-vivo. Oncogen 1994;9:1799-805.
- Ren M, Chen RW, Senatorov V, Leed P, Chuang DM. Further studies on the neuroprotective effects of lithium against brain injury in a rat ischemia/reperfusion model. Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, CA 10-15th November 2001: Abstract: 765.4
- Chen G, Zeng WZ, Jiang L, Yuan PX, Zhao J, Manji HK. The mood- stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. J Neurochem 1999;72:879-82.
- Ozaki N, Chuang D-M. Lithium increase transcription factor binding to AP-1 and cyclic AMP- responsive element in cultured neurons and rat brain. J Neurochem 1997;69:2336-44.
- Finkbeiner S. CREB couples neurotrophin signals to survival messages. Neuron 2000;25:1-4.
- Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1998;95:2642-47.
- Yu SP, Yeh CH, Strasser U, Tian M, Choi DW. NMDA receptor-mediated K⁺ efflux and neuronal apoptosis. Science 1999;284:336-9.
- Dixon JF, Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci. U.S.A. 1998;95:8363-8.
- Wasserman MJ, Corson TW, Sibony D, Cooke RG, Parikh S.V, Pennefather P.S, et al. Chronic lithium treatment attenuates intracellular calcium mobilization. Neuropsychopharmacology 2004;29: 759-69.
- Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood A. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. Nature 2002;417:292-5.
- Ketter TA, Wang Po W, Post RM. Carbamazepine and Oxcarbazepine. Schatzberg AF, Nemeroff ChB. Textbook of Psychopharmacology. 3° ed. Arlington: American Psychiatric Publishing;2004. p. 581-606.
- Manji HK, Lenox RH. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. Biol Psychiatry 1999;46:1328-51.
- Chen G, Manji HK, Hawver DB, Wright CB, Potter WZ. Chronic sodium valproate selectivity decreases protein kinase C α and ϵ in vitro. J Neurochem 1994;63:2361-4.
- Li X, Bijur GN, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3, mood stabilizers, and neuroprotection. Bipolar Disord 2002;4:137-44.
- Wiard RP, Dickerson MC, Beek O, Norton R, Cooper BR. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic lamotrigine in a gerbil model of global cerebral ischemia. Stroke 1995;26:466-72.
- Connop BP, Boegman RJ, Beninger RJ, Jhamandas K. Malonate-induced degeneration of basal forebrain cholinergic neurons: attenuation by lamotrigine, MK-801, and 7-nitroindazol. J Neurochem 1997;68:1191-9.
- Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. Mol Psychiatry 2002;7:846-56.
- Borden Ch. Valproate. Schatzberg AF, Nemeroff ChB. Textbook of Psychopharmacology. 3° ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2004. p. 567-79.
- Sanes RS, Jessel TM. Guía de los axones hacia sus objetivos. Kandel Eric R, Schwartz James H, Jessel Thomas M. Principios de neurociencia. 4° ed. México: McGraw-Hill Interamericana;2000 p. 1063-86.
- Zou Y. Wnt signaling in axon guidance. Trends Neurosci 2004;27:528-32.
- Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Estudios volumétricos con resonancia magnética en trastornos afectivos: ¿pueden distinguir el trastorno unipolar y bipolar? Bipolar Disord 2003;1:4-12.
- Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Society of Biol Psychiatry 1999;46:1181-91.