

Antidepresivos y memoria

Revisión

Resumen

Cada vez más la depresión se conceptualiza como una enfermedad sistémica, crónica, a menudo recurrente (típicamente con un curso fásico) e incapacitante.

Esta enfermedad suele acompañarse de bien documentados trastornos cognitivos. La eficacia terapéutica de algunos fármacos antidepresivos incluye la mejoría de dichos trastornos cognitivos, mientras que otros parecen producirlos.

En el presente trabajo se revisa la relación entre el mecanismo de acción de los antidepresivos y su efecto sobre la memoria.

En la bibliografía se encontró que un probable nexo entre los antidepresivos y la memoria, podría ser hallado en el hipocampo, ya que este juega un rol crítico en el aprendizaje y la memoria; a su vez, la depresión y la atrofia del hipocampo se relacionan.

La magnitud de dicha atrofia (próxima al 20% en algunos reportes) ayudaría a explicar algo de los bien conocidos déficits cognitivos que acompañan la depresión.

¿Pero esta atrofia es el resultado de la depresión o la precede?

A su vez, el aumento de la neurogénesis ocurrido durante el tratamiento crónico con antidepresivos, se correlaciona con los efectos conductuales producidos por estos fármacos.

Pese a que algunos trabajos muestran que los antidepresivos aumentan el turnover neuronal y los contactos sinápticos en el giro dentado, el mecanismo por el cual los antidepresivos aumentan la neurogénesis hipocámpal no se conoce.

Otros estudios han llevado a plantear la posibilidad de que el efecto de los antidepresivos en la memoria sea central en su acción terapéutica.

Asimismo, la actual hipótesis de redes de la depresión tiene su mejor evidencia en la observación de que los antidepresivos aumentan la producción de nuevas neuronas en el hipocampo de roedores.

Acerca de la relación entre estado de ánimo, cognición y acciones de los antidepresivos, quedan aún muchos interrogantes.

Palabras clave

Acciones de los antidepresivos

Atrofia del hipocampo

Neurogénesis

Plasticidad molecular

Abstract

Depression is regarded more and more as a systemic, chronic, often recurrent (showing typically a phasic course) and disabling illness.

This illness is often seen with concurrent well-documented cognitive disorders. Some antidepressant drugs convey the improvement of those cognitive disorders within their array of therapeutic effects, while others seem to produce them.

Our aim is to review the relationship between the mechanism of action of antidepressants and their effect on memory.

In bibliographic references, we came across a probable link between antidepressants and memory that could be found in the hippocampus, on the one hand, due to the critical role it plays in learning and memory processes, and, on the other hand, because depression is related to hippocampal atrophy.

The magnitude of such an atrophy (near 20% in some reports), would contribute to the explanation of part of the well-known cognitive deficits that come with depression.

But is this atrophy result of depression or does it precede depression, instead?

At its turn, enhanced neurogenesis occurring during chronic antidepressant treatment is correlated with behavioral effects of these drugs.

Despite the fact that some papers show that antidepressants increase neuronal turnover and synaptic contacts in the dentate gyrus, the mechanism by which antidepressants enhance neurogenesis is unknown.

Other studies have suggested that the effect of antidepressants on memory would be the core of their therapeutic effect.

Likewise, the current hypothesis of depression networks has its best evidence in the observation that antidepressants increase the production of new neurons at rodents' hippocampus.

To sum up, there are still many questions left regarding the relationships between affect, cognition and antidepressants' actions.

Key words

Antidepressants' actions

Hippocampus atrophy

Neurogenesis

Molecular plasticity

Autora

Teresa Pereira

Médico Psiquiatra. Ex Profesora Adjunta de Clínica Psiquiátrica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología. Universidad Favaloro. Argentina.

Correspondencia:
tpereira@adinet.com.uy

Los antidepresivos y la memoria

Sepan que olvidar lo malo también es tener memoria.

Martín Fierro

Los antidepresivos son una de las medicaciones más prescritas en el mundo. No solo por la alta incidencia de los trastornos del ánimo (incidencia de la depresión hasta en el 5% de la población mundial), sino también por su eficacia en otras patologías muy frecuentes, como son los trastornos de ansiedad, el dolor crónico, las adicciones a drogas y la enuresis.

La comprobación clínica de la frecuente asociación entre trastornos del ánimo y trastornos cognitivos, hace que nos preguntemos cuál o cuáles son los factores implicados en común.

Además, la mejoría que se observa con el tratamiento antidepresivo, especialmente con algunos antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), mejoría que resulta en paralelo tanto del ánimo como de los trastornos de memoria asociados (aunque algunos trabajos muestran que hay diferencias temporales en estas dos recuperaciones), impone el estudio de los efectos de estos fármacos, en todos los niveles posibles, para elucidar los factores que podrían explicar esta doble eficacia.

Revisando la bibliografía encontramos en el hipocampo un posible nexo entre ambos trastornos. Esta estructura tiene un rol protagónico en la memoria y es, al mismo tiempo, un blanco de la acción de los antidepresivos. Es una de las regiones cerebrales más ricas en receptores serotoninérgicos.

Asimismo, se ha reportado anomalías estructurales del hipocampo en la depresión¹.

El presente estudio revisa diversas investigaciones centradas en el entrecruzamiento de los hallazgos que pueden relacionar trastorno depresivo y alteraciones de la memoria. Dado el enorme volumen de información hallado, este trabajo se plantea como un acercamiento primario al tema, máxime cuando hay en la actualidad trabajos en curso, cuyos resultados tendrán influencia en futuras conclusiones².

Por otra parte, la mayoría de trabajos centrados en el tema corresponde a la experimentación animal, y son mucho menos frecuentes las investigaciones en el ser humano.

Se realizó la búsqueda bibliográfica, tanto en la base de datos *Medline* como en *Embase*, usando los términos *antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, memoria e hipocampo*, en el período comprendido entre los años 2003 y 2008.

Del total de 170 citas obtenidas, seleccionamos 70 artículos, algunos de cuyos originales se pudo conseguir gracias a la amabilidad de los propios autores. Se hizo además una búsqueda manual de bibliografía, completando algunos datos con artículos publicados anteriormente.

Hipótesis de las causas por las cuales la depresión produce deterioro neurocognitivo

Por lo menos tres teorías adscriben un patrón específico a la neuropsicología de la depresión.

Una es la hipótesis del esfuerzo, que establece que la *performance* de las tareas que requieren un gran esfuerzo, está desproporcionadamente deteriorada en los pacientes deprimidos, comparada con la *performance* de las tareas automáticas³.

La segunda, la hipótesis de la velocidad cognitiva, establece que la depresión se caracteriza por un enlentecimiento cognitivo, el cual debería estar en la raíz de todos los deterioros cognitivos. Las investigaciones muestran que las funciones cognitivas en los pacientes deprimidos se caracterizan por una disminución de la velocidad del procesamiento de la información. Las investigaciones que abogan a favor de esta hipótesis, tienden a negar la hipótesis del esfuerzo, aunque ambas podrían no ser excluyentes³.

La tercera hipótesis es que el deterioro de las funciones del control ejecutivo, es central en la neurocognición de los pacientes deprimidos³.

Sin embargo, hay autores que prefieren no adherir a ninguna de estas tres hipótesis y declaran que los pacientes deprimidos sufren de un deterioro cognitivo difuso, ya que sus testados muestran una *performance* heterogénea, sin un patrón de disfunción coherente³.

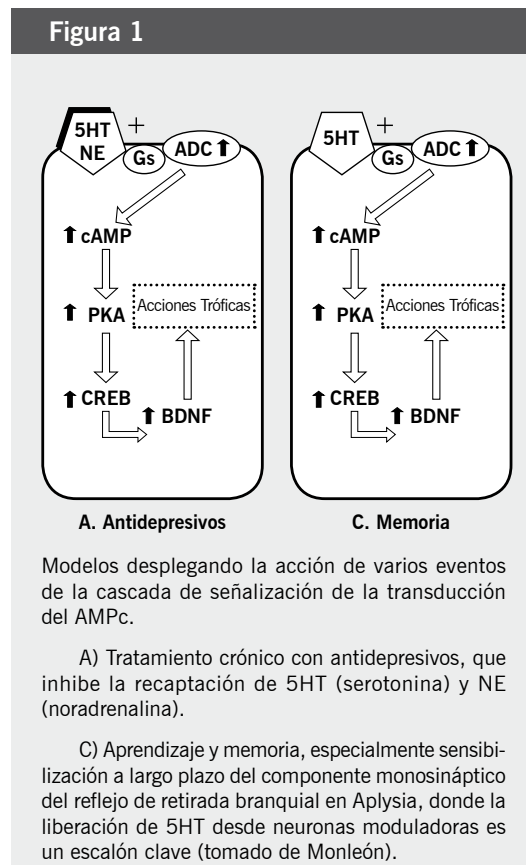
Biología molecular y aspectos estructurales en común entre la acción antidepresiva y la memoria

En estos últimos años el grupo de Duman ha comenzado a esclarecer las cascadas químicas intracelulares disparadas por el acoplamiento de los antidepresivos a sus receptores de membrana⁴.

Los antidepresivos, en áreas específicas del cerebro, regulan en más la expresión y función del AMP cíclico en respuesta a la proteína CREB (cAMP response element binding protein), un factor de transcripción que media muchas de las acciones de la cascada del AMPc en la expresión genética.

La sobre-expresión de CREB en el giro dentado produce un efecto antidepresivo en los modelos animales de depresión⁵.

Las cascadas bioquímicas implicadas durante el almacenamiento de la memoria han sido estudiadas y tienen varios elementos en común con las inducidas por los antidepresivos (Figura 1).



Sin embargo, esta relación no es específica, porque algunos de los pasos que se muestran en la figura se repiten en otros fenómenos de plasticidad.

Una observación simplista de la similitud entre las cascadas producidas por los antidepresivos, y por la adquisición y consolidación de la memoria, podría llevar a argumentar que los antidepresivos, a pesar de deteriorar la memoria a veces, podrían en realidad favorecerla. Teniendo en cuenta que la administración crónica de antidepresivos aumenta la neurogénesis⁶, y que este fenómeno subyace en la potenciación a largo plazo (LTP) y el

aprendizaje, podría argumentarse que los antidepresivos tenderían a aumentar la memoria. Esta hipótesis podría sostenerse si consideramos que la extinción de conductas aprendidas parecería derivar del aprendizaje de nuevas conductas no compatibles con las anteriores; de hecho, la extinción requiere síntesis proteica. (Como parece haberlo intuitido Martín Fierro, en la cita que reproducimos).

Podría ser el caso de que el rol de los antidepresivos fuera deteriorar memorias viejas para favorecer las nuevas⁷.

Al revisar la bibliografía encontramos un obstáculo: la ausencia de estudios sistemáticos acerca de los efectos de los antidepresivos en la memoria, quizás porque la depresión se ha unido siempre al ánimo, al aprendizaje, a la memoria y en general, a la cognición.

También ha sido un obstáculo en la profundización de estas investigaciones, el hecho de que se ha considerado la acción deteriorante de la memoria como un efecto adverso de los antidepresivos⁸.

Numerosos estudios que examinan el volumen del hipocampo en la depresión, encuentran su significativa reducción⁹⁻¹⁵. En algunas investigaciones el volumen desaparecido parece tener un significado funcional, asociando la sintomatología depresiva con las fallas en la memoria declarativa.

Sin embargo, los datos son contradictorios. En un reciente meta-análisis sobre estos trabajos, algunos autores plantean que la correlación más probada sería entre depresión y reducción del volumen de la amígdala y no del hipocampo¹³. Un estudio¹⁰ encuentra atrofia del hipocampo en pacientes con depresión crónica, pero no en pacientes con depresión en remisión. Vakili et al.¹⁶ observaron correlación entre la severidad de la depresión y el volumen del hipocampo, aunque no encontraron

diferencias entre grupos de pacientes deprimidos y sujetos control.

Estas discrepancias podrían deberse a diferencias metodológicas en los trabajos. Entre ellas, los reportes negativos se asocian con baja resolución en la resonancia magnética. Algunos estudios reportan hallazgos negativos para el complejo amígdala-hipocampo usando metodología que no separa estas dos estructuras. La selección clínica de los sujetos puede también contribuir a las discrepancias. Muchos de estos estudios mezclan grupos de pacientes de comienzo temprano con pacientes de comienzo tardío de la depresión, las que podrían tener diferentes etiologías¹.

Algunos estudios –no todos– excluyen sujetos con otras enfermedades físicas y consumo actual o pasado de alcohol o drogas.

En suma, en la mayoría de los estudios que evalúan depresiones severas en sujetos unipolares y usan altas resoluciones de resonancia magnética, la depresión está asociada con la atrofia del hipocampo, en rangos que van del 8% al 19%. La significación y el origen de la disminución del volumen del hipocampo, no han sido demostrados. Se ha reportado un interesante hallazgo de pérdida glial, en un reciente estudio *post mórtem*¹⁷, en el giro dentado del hipocampo y de la amígdala en la depresión mayor.

En caso de que la disminución de volumen se acompañara de pérdida de neuronas, ¿cuál sería su mecanismo? Se ha propuesto que la disfunción del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) provoca episodios repetidos de hipercortisolemia, la cual podría provocar aumento de la vulnerabilidad a la neurotoxicidad por glutamato, reducción de factores neurotróficos ante el estrés, y reducción de la neurogénesis frente al estrés. Un mecanismo que puede dar cuenta de esta

pérdida volumétrica es que estos núcleos tienen altas concentraciones de receptores glutamatérgicos que podrían mediar la neurotoxicidad¹⁸. Algunos estudios encuentran una relación inversa entre el tiempo que el paciente ha estado deprimido y el volumen del hipocampo, lo que sugeriría una relación causal en el trastorno depresivo recurrente¹². Otro estudio muestra una correlación entre los altos niveles de cortisol y la magnitud de la reducción volumétrica del hipocampo¹⁹.

Según un concepto recientemente desarrollado, dado que el estrés induce inhibición de la neurogénesis también podría explicar la relación entre depresión y reducción volumétrica. Si la depresión inhibe la neurogénesis, se podría de este modo explicar la pérdida de volumen en el hipocampo. Esto sería así si la neurogénesis implicara una importante contribución al volumen hipocámpico, lo cual no está comprobado.

¿Qué sucede en la depresión de comienzo tardío? En parte porque hay un aumento de la comorbilidad con la edad, los pacientes con depresión de comienzo tardío tienen un aumento de la prevalencia de alteraciones estructurales en el cerebro, comparados con los de comienzo temprano. Tanto la tomografía como la resonancia magnética muestran atrofia difusa cortical y subcortical.

Enfermedades neurológicas asociadas con atrofia cortical y subcortical se acompañan con inusuales tasas de depresión, incluyendo la enfermedad de Huntington, accidentes vasculares, Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Alteraciones de la neurotransmisión en la depresión y la memoria

Es sabido que los antidepresivos producen su efecto terapéutico, al menos en

parte, por la modulación de la neurotransmisión monoaminérgica; sin embargo, menos conocida es la alteración de esta neurotransmisión en la depresión.

Repasemos algunos hallazgos actualizados.

a. Noradrenalina

Acerca de la relación neurobiológica entre la noradrenalina (NA) y el estado de ánimo se conoce poco. La mayor parte de la NA en el cerebro proviene de los cuerpos neuronales del Locus Coeruleus (LC). Las proyecciones de estas neuronas son difusas y superpuestas en las áreas cerebrales que inervan. Una de las regiones más densamente inervadas por el LC es el sistema límbico, que incluye la amígdala y el hipocampo. El LC forma parte del Sistema Reticular Ascendente y sus neuronas poseen una actividad marcapasos tónica. Esta actividad se eleva durante los estados de arousal y por el contrario, disminuye durante el sueño, siendo nula en la fase REM. El LC se activa mucho durante el estrés, contribuyendo al estado de alerta del organismo. Dadas las extensas áreas inervadas por el LC, la neurotransmisión noradrenérgica se encuentra en una posición ideal para modular globalmente las funciones cerebrales y también para modular las otras monoaminas. Estudios *post mortem* han mostrado en pacientes psiquiátricos con depresión mayor, complejas alteraciones en el LC²⁰. El LC inerva otros núcleos monoaminérgicos, especialmente serotoninérgicos (rafe) y dopaminérgicos (área tegmental ventral).

b. Serotonina

El déficit serotoninérgico está a menudo –no siempre– asociado a la depresión.

El hipocampo está densamente innervado por el rafe medial. En el momento actual, hay discusiones acerca de si en los pacientes deprimidos hay menor número de neuronas serotoninérgicas o si se trata de una disfunción de las mismas. Obviamente, la eficacia de muchos antidepresivos se basa en su capacidad de aumentar la serotonina. La inhibición de la recaptación de serotonina puede provocar inhibición del transportador, desensibilización de los autorreceptores 5HT_{1A} o aumento de la sensibilidad de 5HT receptores postsinápticos.

c. Dopamina

Desde que se descubrió que los antidepresivos tricíclicos pueden inhibir la recaptación de dopamina *in vitro* y que este aumento de la actividad dopaminérgica tiene eficacia antidepresiva, existe interés en el rol potencial de la dopamina en la patofisiología de la depresión.

Niveles bajos de ácido homovanílico (HVA), un metabolito de la dopamina, se encontraron en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión, así como también se ha inducido síntomas depresivos con antagonistas dopaminérgicos²¹.

En contraste, los agentes que potencian la transmisión dopaminérgica, al menos en parte, como el bupropion, la nomifensina y el amineptine, tienen efectos antidepresivos en humanos.

Dado que la dopamina está íntimamente envuelta en las conductas motivacionales y en la afectivas, estos hallazgos sugerirían que una deficiencia de la dopamina mesolímbica y/o mesocortical, podría ser una candidata importante en la etiología de los síntomas

centrales de la depresión, tales como la dificultad en experimentar placer (anhedonia), la desmotivación y el retardo psicomotor²¹.

Estudios anatómicos, electrofisiológicos y neuroquímicos muestran diversas y recíprocas vías de conexión entre el sistema límbico y la corteza con núcleos cerebrales dopaminérgicos. Estudios preclínicos señalan que el efecto antidepresivo implica un aumento de la actividad dopaminérgica mesolímbica.

Memoria y serotonina

A su vez, la relación entre la función memoria y el sistema serotoninérgico ha sido ampliamente demostrada. La depleción aguda de triptofano mostró reducir la consolidación de la memoria en varios estudios.

Las investigaciones con administración aguda o crónica con IRSS, que aumentan los niveles de 5-HT, han mostrado efectos negativos²², neutros²³ o positivos²⁴, sobre la consolidación de la memoria. Otras drogas como, por ejemplo, la metilendioximetanfetamina (MDMA), mostraron deteriorar la *performance* de la memoria verbal y espacial, durante la intoxicación²⁴, cuando los niveles de 5-HT están altos, pero también durante la abstinencia, cuando los niveles de 5-HT están bajos²⁵.

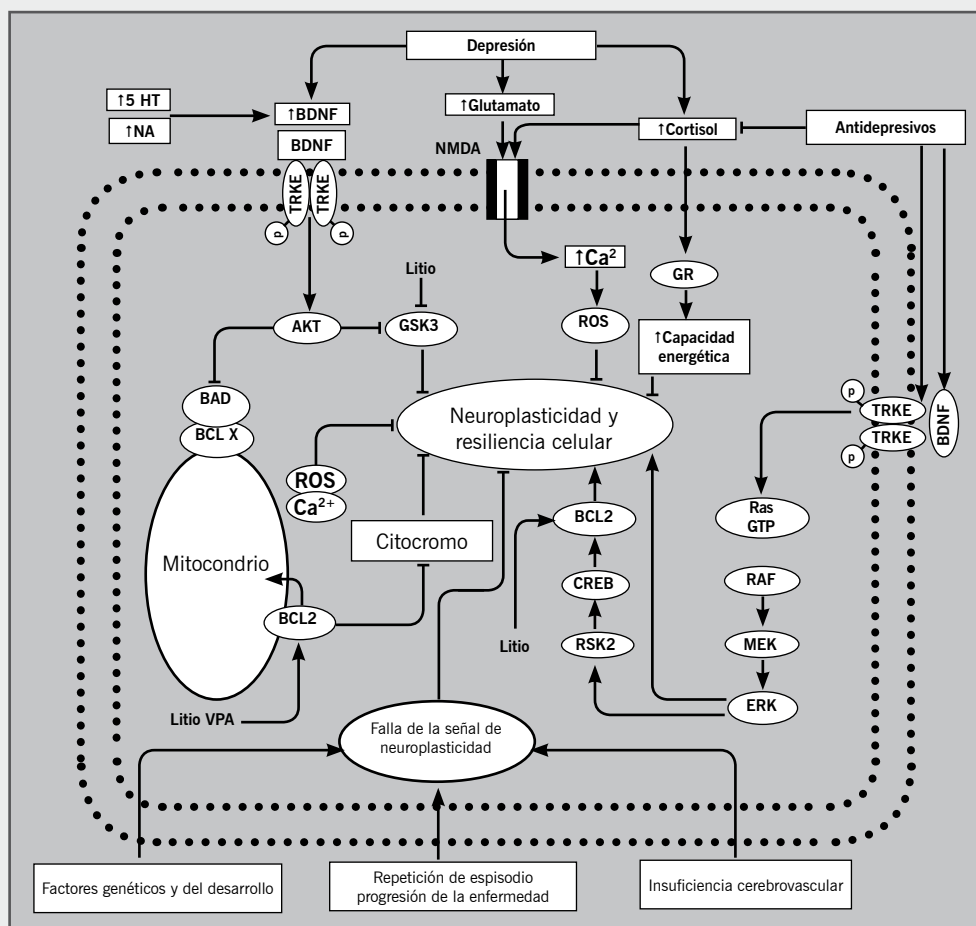
Por ello se ha propuesto que la relación entre la función de la memoria y la serotonina debe ser mediada por mecanismos alternativos como los implicados en la activación de diferentes receptores, más que simplemente por la disponibilidad sináptica de serotonina²³. Profundizaremos en estos aspectos más adelante.

Cambios en la plasticidad molecular, redes neuronales y fenómenos tróficos como base del trastorno depresivo

La hipótesis química de la depresión sugiere que los desórdenes anímicos son causados por un desbalance químico en el cerebro, que puede ser corregido con los antidepresivos (Figura 2). Sin embargo, se reconoció temprano en muchas investigaciones el conflicto de una asociación simple entre las concentraciones de monoaminas en el cerebro y la depresión. Por ejemplo,

la depleción de triptofano en la dieta, que decrece significativamente la concentración de serotonina cerebral, no produce más que una leve disforia en los voluntarios sanos y no tiene influencia en el estado de ánimo en pacientes con depresión sin tratamiento. Más importante aun, aunque los efectos de los antidepresivos sobre el metabolismo de las monoaminas se observan inmediatamente luego de su administración, típicamente son necesarias varias semanas de tratamiento continuado para que la respuesta clínica aparezca.

Figura 2 | La hipótesis química de la depresión.



Las vías intracelulares que están afectadas en los trastornos del humor y por los antidepresivos. AKT: protein kinase B; BAD, BCL-associated death promoter; BCL-2, B-cell leukaemia/lymphoma 2; BCL-X, BCL2- like protein 1; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CREB, cyclic AMP responsive element binding protein; ERK, mitogen activated protein kinase 1; GR glucocorticoid receptor; GSK3 glycogen synthase kinase 3; MEK, ERK kinase; VPA, valproate; NA, noradrenaline; P, phosphate; RAF, RAF-proto-oncogene; ROS, reactive oxygen species; Ras GTP, Ras GTPase-activating protein; RSK2, ribosomal protein S6 kinase polypeptide 3; TRKB, neurotrophic tyrosine kinase receptor tipo B; 5-HT, 5-hydroxytryptamine (serotonin). Adapted, with permission, from REF. 6 (2001) Mac Millan magazines Ltd.

Este retardo pronto sugirió que cambios lentos, neuroquímicos y estructurales, tenían lugar en las áreas límbicas que eran blanco de proyecciones monoaminérgicas y sitio de acción de los antidepresivos. Además, el estrés, un factor ambiental capaz de producir depresión, causa muerte celular, reducción dendrítica y disminución de neurotrofinas en el hipocampo, tanto como reducción de la neurogénesis granular en el hipocampo^{14, 25}.

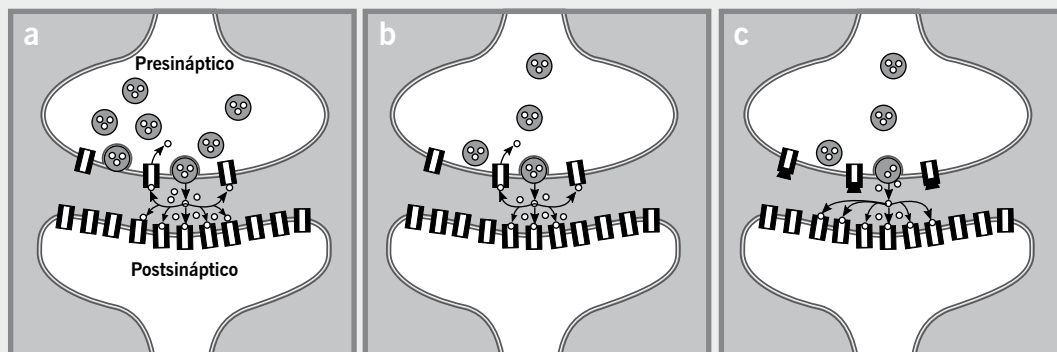
Aunque no está claro todavía cómo estos eventos contribuyen a la patogénesis de la depresión, la reciente observación de que la neurogénesis en el hipocampo disminuye con el estrés y aumenta con el tratamiento antidepresivo crónico²⁶, sugiere que este proceso está relacionado tanto con la patogénesis como con el tratamiento de la depresión²⁶⁻²⁸.

En experimentación animal se encontró que la neurogénesis en el ratón adulto estaría primariamente confinada a dos áreas discretas: la zona subventricular y la zona subgranular del giro dentado²⁶.

El descubrimiento de que los efectos del tratamiento antidepresivo a largo

plazo, producen cambios adaptativos en los receptores monoaminérgicos y en su acoplamiento a la señal de transducción intracelular, ha provocado un giro en el eje de las nuevas investigaciones, focalizadas actualmente en los efectos a largo plazo de los antidepresivos, tales como su acción en las concentraciones de neuropeptidos del tipo factores de crecimiento y sus receptores, y en las moléculas de señalización molecular. Como resultado de este desarrollo, la hipótesis monoaminérgica evolucionó hacia lo que podría ser llamado una hipótesis de “plasticidad molecular” de la depresión (Figura 3). Esta hipótesis presupone que los desórdenes anímicos son producidos por cambios a largo plazo en la síntesis o actividad de moléculas cerebrales y que la función de los antidepresivos es contrarrestar estos cambios moleculares. Por lo tanto, se comienza a buscar genes que estén más o menos expresados en la depresión, o por el tratamiento antidepresivo, en espera de que las moléculas reguladas por esos genes puedan ser usadas como blancos de nuevos fármacos antidepresivos.

Figura 3 | Hipótesis monoaminérgica de los trastornos del humor



- a) En el cerebro normal, las monoaminas son liberadas y se unen a los receptores de la neurona postsináptica. La transmisión es terminada por la recaptación del transmisor.
- b) En la depresión, la concentración disminuida de la monoamina en los sitios postsinápticos produce el trastorno del humor.
- c) El bloqueo de los sitios de recaptación, incrementa la concentración de los neurotransmisores monoaminérgicos disponibles en los receptores y restablece el humor.

Observaciones recientes han propuesto una hipótesis de redes (las redes implican la neurotransmisión y tienen una base molecular), para explicar el efecto de los antidepresivos. Esta nueva hipótesis propone que en la depresión el problema subyacente se encuentra en la comunicación neuronal, y que los antidepresivos trabajan mejorando el proceso de información en las redes neuronales afectadas.

De acuerdo con esta perspectiva, los antidepresivos inician un proceso de “auto-reparación”, por el cual un cambio plástico de las redes neuronales y de la química de la neurotransmisión, en forma indisoluble, coopera y lleva gradualmente a la recuperación anímica.

Un trabajo reciente muestra que la reducción del tamaño del hipocampo es particularmente común en pacientes deprimidos que sufrieron un trauma infantil²⁷, lo que podría indicar que el estrés severo en un período crítico del desarrollo, podría tener efectos perdurables en la morfología del cerebro. Estos datos sostienen la hipótesis de que los trastornos del ánimo están asociados al compromiso de cruciales redes neuronales, y que la acción de los antidepresivos consistiría en reorganizar morfológica y fisiológicamente las redes neuronales afectadas. Aun más, los estudios imagenológicos y genéticos están comenzando a dilucidar qué estructuras neurales están comprometidas en las diferentes patologías y qué circuitos pueden ser blancos centrales para el éxito de los medicamentos.

Las neuronas generadas nuevamente se van diferenciando con el tiempo, y están bastante maduras como para participar en los procesos de información, recién varias semanas después de su nacimiento, en el hipocampo del roedor adulto²⁹. El hecho de que este tiempo se corresponde con la latencia en el efecto clínico de los antidepresivos, ha producido una enorme

y comprensible excitación entre los neurofarmacólogos.

En el hipocampo de roedores que han recibido antidepresivos, la eliminación de neuronas mediante muerte celular por apoptosis es directamente proporcional al aumento de la neurogénesis. Este efecto podría ser funcionalmente similar a la sobreproducción de neuronas que ocurre durante el desarrollo de nervios del sistema nervioso periférico e indicaría que los antidepresivos facilitarían y optimizarían la conectividad neuronal, al aumentar la disponibilidad de neuronas a seleccionar para mecanismos dependientes de actividad.

Usando métodos radiológicos se ha demostrado que, bloqueando la neurogénesis en el hipocampo, se impide los efectos de los antidepresivos.

A su vez, a un nivel más sutil, los antidepresivos favorecerían el crecimiento de los conos axónicos y de dendritas, sosteniendo la maduración morfológica de las neuronas recién nacidas. Estos datos sugieren que, además de su bien establecida función de aumentar el *turnover* neuronal en el giro dentado, los antidepresivos también estimularían el *turnover* de ramas axonales y de contactos sinápticos, y de este modo proveerían más material para la selección actividad-dependiente. Nótese que el aumento del *turnover* sináptico conduciría a una significativa reorganización de la conectividad neuronal, sin un cambio neto en el número de sinapsis. Desafortunadamente, es difícil cuantificar el *turnover* sináptico *in vivo*.

Uno de los mecanismos por los que los antidepresivos podrían aumentar la plasticidad de las conexiones sinápticas en el hipocampo y en la corteza, es la activación de factores neurotróficos. Los antidepresivos y la electroconvulsoterapia aumentan la expresión y la señalización del factor neurotrófico derivado del cere-

bro (BDNF), tanto en el hipocampo como en la corteza y la inyección de BDNF en el cerebro o la sobre-expresión de sus receptores en ratones transgénicos produce respuestas conductuales similares a aquellas encontradas luego del tratamiento con antidepresivos³⁰.

Varias líneas de investigación sugieren que el sistema de señalización AMPc interviene en la acción de los antidepresivos. Hay aumento de los fosforilatos de señalización del AMPc y activación del factor de transcripción CREB, el cual estimula la transcripción de genes respondedores al AMPc. CREB RNAm es inducido por antidepresivos, y la expresión de CREB en el hipocampo produce un tipo de respuestas conductuales similares a las producidas por los antidepresivos⁷. Los niveles de CREB RNAm y de fosforilación están reducidos en muestras cerebrales *post mórtem* de pacientes deprimidos^{31, 32}. Sin embargo, los ratones con déficit de CREB muestran una respuesta conductual normal a los antidepresivos, lo cual indica que estos efectos conductuales podrían no requerir actividad CREB²⁸. Se encontró que los antidepresivos fallan en aumentar los niveles de BDNF RNAm en ratones con *knock-out* CREB. Sin embargo, no solo el CREB activa la producción de BDNF, sino que el BDNF también induce la fosforilación de CREB. Por tanto, estas dos moléculas clave forman un circuito de mutua activación (*feed-back* positivo), que parecería ser crítico en los efectos neurotróficos de los antidepresivos.

En el cerebro, la expresión y la liberación del BDNF están reguladas por la actividad neuronal, y el BDNF ha sido implicado como un actor central en el proceso de selección actividad-dependiente de conexiones neuronales durante la maduración cerebral²⁹.

Dado que el BDNF juega un rol central en el aprendizaje y la memoria en

el cerebro adulto, con mecanismos de actividad-dependiente³³, volvemos a encontrar puntos comunes entre el efecto de los antidepresivos y la memoria, que es el tema que nos interesa subrayar.

Varias líneas de evidencias convergentes sugieren que el BDNF y su receptor tirosina-kinasa-trkB- juegan un rol central en el mecanismo de acción de los antidepresivos. Tanto la administración repetida de estos fármacos como la electroconvulsoterapia aumentan los niveles de RNAm de BDNF en el hipocampo y la corteza de roedores, y hay evidencias de que los antidepresivos aumentan el BDNF en el cerebro humano²⁹. Además, los antidepresivos inducen la expresión y la activación del receptor trkB en el hipocampo y la corteza del ratón³⁰. La infusión de BDNF en el hipocampo o en regiones cerebrales medias y la sobre-expresión de trkB en neuronas, tienen efectos conductuales similares a los de los antidepresivos²⁹.

Los antidepresivos no producen sus efectos en ratones transgénicos con niveles reducidos de BDNF o reducción de la señalización trkB, lo que indica que la liberación de BDNF y la señalización trkB son necesarias, aunque no solamente suficientes, para los efectos conductuales de los antidepresivos³⁴.

Si bien falta precisar cómo se producen estos efectos, las observaciones son categóricas en cuanto a que los efectos tróficos mediados por el BDNF jugarían un rol clave en la elevación del estado de ánimo.

Los antidepresivos inducen cambios rápidos en la señalización del BDNF, ya que la autofosforilación del trkB en la corteza prefrontal del ratón se produce dentro de los 30 minutos siguientes a una sola inyección de antidepresivos³⁴; el nivel de RNAm de BDNF en el hipocampo

aumenta casi instantáneamente luego del electroshock y dos días después de la administración diaria de antidepresivos³⁴, y una inyección aislada de BDNF en el hipocampo produce efectos conductuales similares a los de los antidepresivos durante tres días³⁵. La inyección de neurotrofina 3 (NT3) en el hipocampo produce efectos conductuales similares al BDNF, pero la respuesta conductual a los antidepresivos es normal en ratones heterocigotos con bloqueo NT3, mientras que los heterocigotos con bloqueo BDNF son insensibles a los antidepresivos, indicando que la activación trkB (que se estimula por NT3) media los efectos antidepresivos de las neurotrofinas³⁴. Debemos tener presente que solamente se ha investigado el rol de algunos de estos factores neurotróficos y que varias y diferentes familias de factores, además de las neurotrofinas, están activas en el cerebro adulto²⁹.

Evidencias recientes implican a las neurotrofinas en el mecanismo de acción de los antidepresivos y en la patofisiología de los trastornos del ánimo. El estrés crónico y la privación materna temprana reducen los niveles del ARNm del BDNF, en el hipocampo del ratón, y el efecto del estrés puede ser contrarrestado por los antidepresivos^{36, 37}.

¿Cuáles son los efectos tróficos del tratamiento antidepresivo? Nuevas investigaciones sugieren que en la depresión hay un compromiso de la comunicación neuronal y que los antidepresivos pueden prevenir o restaurar los déficits estructurales o funcionales de la enfermedad²⁹.

En cuanto a las alteraciones imagenológicas cerebrales, parecería que estas alteraciones morfológicas se desarrollan tempranamente en la depresión¹⁴ y que los deterioros funcionales, tales como un déficit en la memoria, pueden preceder a los cambios morfológicos observables en

el hipocampo. Además, el estrés, que ha sido extensamente usado en los modelos animales de depresión, reduce la neurogénesis y produce cambios atróficos de las fibras musgosas y del árbol dendrítico de las neuronas piramidales de CA3, indicando compromiso de la transmisión sináptica en esta crítica área cerebral^{38, 39}. La reducción del volumen hipocámpico no parece ser producida por aumento de pérdida neuronal, hecho que podría sugerir que los trastornos del ánimo se caracterizan por atrofia y no por muerte neuronal. Como el árbol dendrítico y los contactos sinápticos, más que los cuerpos neuronales, ocupan la mayoría de la corteza mamilar, la atrofia neuronal sin pérdida celular sugeriría que lo que está reducido en los trastornos del ánimo, es la conectividad neuronal. Y como la actividad neuronal es necesaria para la formación y mantenimiento de las sinapsis, no está claro si la reducción de la actividad es la causa o la consecuencia de la falla de la conectividad.

El tratamiento antidepresivo parecería proteger contra la pérdida de volumen hipocámpico y hay evidencias de que el tratamiento exitoso puede llevar a la recuperación, al menos parcial, de los cambios morfológicos. El tratamiento antidepresivo previene la atrofia del hipocampo del ratón, producida por estrés o por bulbectomía del área olfatoria, un modelo experimental de depresión^{40, 41}.

Todos estos datos sostendrían la hipótesis señalada de que las acciones clínicas de los antidepresivos implican respuestas morfológicas y tróficas en conexiones neuronales específicas.

El hecho de que estos cambios tróficos probablemente lleven tiempo para desarrollarse y madurar, explicaría parcialmente la latencia de acción de los antidepresivos.

Papel de la glía

Se ha investigado el papel de la glía en la acción de los antidepresivos. La glía sintetiza factores tróficos, como, por ejemplo, el factor neurotrófico derivado de la glía S100Beta. Tanto las células gliales humanas como las del ratón, expresan un gen que codifica para un blanco de los antidepresivos: el transportador de serotonina, y estas células también expresan receptores 5-HT1A.

Considerando las numerosas interacciones químicas y morfológicas entre las neuronas y la glía, la posible contribución de anomalías celulares gliales en los desórdenes psiquiátricos, y el rol de los astrocitos en la neurogénesis, puede concebirse que varios antidepresivos puedan influir significativamente en la función de la glía. Acerca del rol de la fluoxetina sobre la glía de ratas adultas, es esclarecedor el trabajo de Manev H et al.⁴².

La localización del receptor del factor neurotrófico derivado de la glía S100Beta (RAGE: receptor for advanced Glycation end product) sugiere que algunas células en proliferación expresan este receptor e indica que el S100Beta podría promover su supervivencia, presumiblemente debido a que la mediación de RAGE aumentaría la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2. RAGE podría además participar en la diferenciación neuronal y en la prolongación y crecimiento neuríticos.

El posible rol de la glía como blanco de la acción de los antidepresivos ha sido propuesto por algunos autores⁴².

Antidepresivos y neurogénesis

Las stem cells neuronales continúan proliferando y producen nuevas neuronas en el giro dentado adulto y en la zona subventricular de la corteza cerebral de

los animales de experimentación³⁷. La neurogénesis aparece como sorprendentemente plástica, y varios factores externos, como un ambiente enriquecido, el estrés o los glucocorticoides, han mostrado regular la neurogénesis en el hipocampo adulto³⁰. En el giro dentado, neuronas recién nacidas se diferencian y elaboran sus proyecciones dendríticas y axonales durante semanas y meses después de salir del ciclo celular.

Como ya se vio, los antidepresivos estimulan la neurogénesis en el hipocampo del ratón^{37, 43}. Esto ocurre con diferentes tratamientos antidepresivos, con la electroconvulsoterapia y con un estabilizador del ánimo como el litio. La inducción de neurogénesis por los antidepresivos requiere su administración repetida, y parece estar confinada al hipocampo, ya que no se constata aumento de la tasa de proliferación en la corteza²⁷. Estos autores mostraron que la neurogénesis juega un importante rol en la acción de los antidepresivos²⁷. El tratamiento crónico con fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, falla en aumentar la neurogénesis en el ratón con *knock-out* del receptor 5-HT1A, mientras que la imipramina, que inhibe la recaptación de NA, es capaz de aumentar la neurogénesis. Este ratón es incapaz de experimentar la respuesta conductual a la fluoxetina, en el test de supresión a la alimentación novedosa, mientras que la respuesta a la imipramina continúa siendo normal.

Más importante aun, la irradiación del hipocampo, que inhibe la proliferación de stem cells en él, anula las respuestas conductuales a diferentes tipos de antidepresivos, en los test conductuales. Estos datos implican una correlación entre la inducción de neurogénesis y respuestas conductuales a los antidepresivos, sugiriendo que se requiere proliferación neuronal para lograr el efecto clínico

de los antidepresivos sobre el estado de ánimo.

Se ha observado que los antidepresivos inducen la neurogénesis en combinación con un aumento similar de la apoptosis, lo que implica que, al menos en el cerebro normal, el *turnover* neuronal, más que la neurogénesis *per se*, sería el *target* de la acción de estos fármacos⁴⁴. Este modelo predice que solo las nuevas neuronas, que son capaces de mediar la información funcional desde los *inputs* de la corteza entorrinal hacia las neuronas sobrevivientes del CA3, y el aumento del *turnover* inducido por los antidepresivos, podrían facilitar el ajuste de los circuitos hipocámpales a los nuevos cambios ambientales. Como se ha visto que el BDNF puede tener efectos prodepresivos en otras áreas cerebrales, se debe plantear que este factor de crecimiento tiene efectos diversos y aun contrapuestos, según la zona cerebral en que actúe⁴⁵. Inclusive se ha hallado diferencias conductuales con relación al sexo del roedor estudiado⁴⁶.

Concluyendo con este aspecto del tema, se puede decir que los antidepresivos, además de sus efectos agudos en el metabolismo de las monoaminas, activarían procesos de plasticidad, entre los cuales uno de los más importantes es el fortalecimiento de las redes neuronales que intervienen en la regulación de los estados del ánimo. Este proceso que incluye neurogénesis y eliminación neuronal selectiva, arborización y retracción de dendritas y axones, formación sináptica y *pruning*, es esperable que tome cierto tiempo, lo cual es consistente con la latencia de acción de los antidepresivos.

Hay observaciones que parecen incompatibles con la hipótesis de redes. Aunque la depleción de triptofano –el factor limitante en la síntesis de serotonina– no tiene influencia en el estado de ánimo de voluntarios sanos ni en pacientes con

depresión no tratada, sí se ve que produce una mejoría rápida de los síntomas depresivos de pacientes que están siendo tratados con antidepresivos o lo han sido recientemente. Es conocido que hay una variación circadiana del estado de ánimo, y que la deprivación del sueño mejora rápidamente el ánimo en pacientes con depresión, aunque en forma temporal.

Estos relativamente rápidos efectos sobre el ánimo, son difíciles de conciliar con la hipótesis de un gradual cambio en las redes neuronales.

Efectos de los antidepresivos sobre la memoria

La memoria es un proceso que permite registrar, codificar, consolidar y almacenar la información de modo que, cuando se la necesita, se pueda acceder a ella y evocarla.

Se clasifica en dos grandes tipos:

- a. Memoria a corto plazo o de corta duración, inmediata, operacional.
- b. Memoria a largo plazo o de larga duración:
 - b. 1. declarativa o explícita y
 - b. 2. no declarativa, implícita o instrumental.

Anatomía de la memoria

Las estructuras cerebrales que se encuentran relacionadas íntimamente con la memoria y el aprendizaje son los ganglios basales –específicamente el cuerpo estriado (núcleos caudado y putamen)–, la corteza cerebral (corteza prefrontal) y el sistema límbico (la amígdala y el hipocampo). Este último ha sido considerado como la estructura primordialmente

involucrada con dichas funciones. En la década de los 50, William Scoville y Brenda Milner descubrieron (por accidente) que la remoción quirúrgica de una parte de los lóbulos temporales, en donde se ubica el hipocampo, podía ocasionar que los pacientes no pudieran retener nueva información de hechos o eventos más allá de unos pocos minutos (véase el famoso caso H.M.)¹. La lesión selectiva en el hipocampo o en las áreas de asociación polimodal en la corteza temporal con las que se conecta el hipocampo –cortezas peririnal y parahipocámpica– produce una clara alteración de la memoria explícita. Por tanto, los estudios con humanos y con animales de experimentación, sugieren que el conocimiento almacenado como memoria explícita se adquiere primero a través del procesamiento en una o más de las tres áreas de asociación polimodal de la corteza (las cortezas prefrontal, límbica y parietooccipitotemporal), que sintetizan la información visual, auditiva y somática. Desde allí la información es transportada en serie a las cortezas parahipocámpica y peririnal, luego a la corteza entorrinal, la circunvolución dentada, el hipocampo, el subículo y finalmente de nuevo hacia la corteza entorrinal. Desde aquí la información es devuelta hacia las cortezas del parahipocampo y peririnal, y finalmente de nuevo a las áreas de asociación polimodal de la neocorteza.

Respecto al hipocampo, afirmamos que es vital para la memoria episódica y declarativa.

Hoy por hoy, surgen importantes y oportunas preguntas acerca de la memoria, tales como cuáles son sus bases moleculares y farmacológicas y si la memoria a corto plazo es un escalón hacia la de largo plazo, o si estas dos memorias se encuentran en paralelo o en serie.

Investigaciones en invertebrados y en humanos, muestran que el sistema serotoninérgico modula la memoria a

corto plazo así como la memoria a largo plazo y la consolidación.

Los estudios de facilitación de la respuesta monosináptica en *Aplysia*, un modelo celular reduccionista para la memoria a corto y largo plazo, han demostrado como mínimo tres fases diferentes a nivel temporal, conduciendo a la noción de que la memoria a largo plazo (LTM) es una directa extensión de la memoria a corto plazo (STM)⁴⁷. Esto aún queda por explorar en mamíferos, dada la considerable distancia filogenética que hay entre invertebrados y mamíferos.

En primer lugar, mientras que en estos últimos se ha clonado 14 subtipos de receptores 5-HT, en *Aplysia* se ha identificado 6 y solo 2 están acoplados a la proteína Gi. Además, los receptores 5-HT de mamíferos y de invertebrados difieren funcionalmente en lo operacional, transduccional y estructural.

Es pertinente citar aquí los trabajos de la investigadora Noelia Weisstaub del National Institute of Mental Health (NIMH), en la Universidad de Columbia, que han mostrado que la ansiedad, en parte al menos, está controlada por los receptores 5-HT₂. Esta autora y sus colaboradores mostraron que ratones con bloqueo de estos receptores son menos ansiosos y menos inhibidos en su comportamiento⁴⁸. Sin embargo, otros comportamientos relacionados con el miedo condicionado o la depresión, no fueron afectados. Si se restaura esos receptores en la corteza, pero no en la subcorteza, se devuelve a los ratones un estado de ansiedad habitual. Estas investigaciones sugieren que la respuesta de ansiedad es puesta en marcha con la ayuda de evaluaciones de riesgo o amenaza, llevada a cabo por áreas cerebrales específicas.

Es importante señalar que en los mamíferos aparte del receptor 5-HT₃, que es un ligando al catión del canal, el

5-HT₁ está funcionalmente, aunque no exclusivamente, unido a la proteína Gi y/o Go; mientras que los receptores 5-HT₂ lo están a la Gq; y los receptores 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇ están acoplados a Gs.

Ya que se ha demostrado extensamente que el sistema 5-HT juega un rol clave en la consolidación de la memoria, falta describir la diferente incidencia de los receptores 5-HT en las memorias a corto y largo plazo. Existen a ese respecto recientes trabajos que utilizan fármacos agonistas y antagonistas de estos receptores, con el fin de precisar sus diferentes acciones, en cada uno de los dos tipos de memoria^{49, 50}.

Como vimos, la administración *post-training* de IRSS mejora la consolidación de la memoria por aumento de los niveles de 5-HT intersináptica, lo cual requiere síntesis proteica y de RNAm de múltiples receptores 5-HT. Este hecho es consistente con el hecho de que la 5-HT misma tiene afinidades variadas por sus propios receptores. El sistema serotoninérgico ejerce sus efectos directamente o modulando otros neurotransmisores, como la acetilcolina y el glutamato, por lo cual es posible que el aumento del tono de diferentes receptores durante la formación de la memoria, afecte el proceso cognitivo. El temporal almacenamiento de información de la STM tiene como base cambios en las conexiones preexistentes, debidos a modificaciones de los enlaces covalentes.

El receptor 5-HT_{1A} puede ser encontrado tanto a nivel pre como postsináptico, y está en altas concentraciones, tanto en el hipocampo como en el núcleo del rafe. En animales, los agonistas y antagonistas del receptor 5-HT_{1A} han mostrado producir, respectivamente, mejoría y deterioro de la memoria. En humanos, la administración de 5-HT_{1A} agonistas mostró deterioro de la memoria verbal inmediata y retardada, presumiblemente por estimulación

postsináptica de los receptores 5-HT_{1A} del hipocampo²³.

El agonista 5-HT_{1A} ipsapirone deterioró la memoria verbal en voluntarios sanos, pero mejoró la memoria verbal inmediata en pacientes deprimidos⁴⁷.

El receptor postsináptico 5-HT_{2A} puede encontrarse en altos niveles en la corteza cerebral, y en niveles intermedios en el hipocampo, núcleo accumbens e hipotálamo. Parecería tener un rol en la memoria, pero su papel exacto no se ha aclarado todavía⁵¹.

En voluntarios sanos el receptor 5-HT_{2A} mostró desempeñar un rol en la memoria, por el hecho de que un polimorfismo del gen que codifica este receptor, afecta negativamente la memoria retardada. Los portadores heterocigotas de esta variedad, que implica una respuesta de receptor nula, tienen una *performance* de memoria episódica pobre, comparados con los portadores de la variedad común. Habría pruebas de que el receptor 5-HT_{2A} modularía el sistema dopaminérgico. Es más: los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} ejercerían efectos opuestos en la liberación de dopamina²³. Se ha encontrado evidencias de que los receptores 5-HT_{2A} aumentan la liberación de dopamina y que los 5-HT_{2C} la inhiben. El aumento de la dopamina ocurre en el área tegmental ventral, que se asocia al sistema dopaminérgico mesocortical, un importante modulador de la cognición como lo es la *working memory* espacial. Por ejemplo, la estimulación dopaminérgica producida por la bromocriptina, un agonista dopaminérgico, ha demostrado mejorar la memoria de trabajo²³.

El trabajo de Wingen et al. muestra que el pindolol, un agonista parcial 5-HT_{1A}, deteriora la memoria inmediata, y que la ketanserina, un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, deteriora la memoria espacial. Estos resultados sugieren que ambos

tipos de receptores están envueltos en diferentes tipos de memoria²³.

Por otro lado, los trabajos de Meneses⁴⁹⁻⁵¹ muestran que la formación de LTM requiere síntesis proteica y de ARNm en el hipocampo. La depleción de 5-HT no afecta ni la LTM ni la STM. El análisis individual muestra que el antagonismo de los receptores 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT4 ó 5-HT6 mejora solo la LTM, mientras que el antagonismo de los receptores 5-HT1B mejora ambas memorias, LTM y STM. Estos resultados evidencian que estos dos tipos de memorias funcionarían a veces en paralelo, usando las mismas cascadas de señalización, mientras que otras veces se conectarían entre sí en serie. Las investigaciones sobre el sistema serotoninérgico proveen promisorias perspectivas respecto a la posibilidad de desarrollar medicamentos que mejoren la memoria STM o la *working memory*.

Acción de los antidepresivos en la memoria

Como se señaló, los trastornos cognitivos son una de las áreas más comprometidas en los trastornos del ánimo. Muchos antidepresivos mejoran estos trastornos, pero, en sí mismos, pueden en forma muy variable tender a causar trastornos cognitivos.

Insistimos en la falta de especificidad de estos fármacos, herramientas eficaces en muchos trastornos. Este hecho permite formular la hipótesis de que existiría un mecanismo terapéutico común a todos los trastornos en los cuales los antidepresivos son eficaces.

Algunos autores hipotetizan que el trastorno de memoria es central en la acción terapéutica de la medicación psicotrópica⁷.

En este contexto, la memoria puede comprenderse como la marca dejada en el cerebro, por las experiencias individuales y por los fenómenos genéticos y epigenéticos; marca que los antidepresivos modifican mediante la neuroplasticidad. Hay una clara similitud entre los cambios moleculares inducidos por diferentes causas de neuroplasticidad: el tratamiento crónico con antidepresivos o antipsicóticos, la sensibilización a largo plazo del reflejo de retracción de la branquia en *Aplysia*, y de la muerte neuronal retardada luego de un accidente isquémico⁷. Es paradójal, asimismo, que la electroconvulsoterapia o la privación del sueño, tratamientos alternativos de la depresión, causen trastornos de memoria, a la inversa que la acción de muchos antidepresivos.

Centraremos nuestro análisis en los antidepresivos IRSS, no solo por ser los más usados en el momento actual, sino porque tienen una afinidad muy baja por los receptores muscarínicos, por lo que con este tipo de antidepresivos es posible casi descartar el efecto anticolinérgico, que contaminaría la investigación, ya que este efecto en sí mismo altera la memoria.

A continuación, un breve repaso sobre los efectos de los otros tipos de antidepresivos.

IMAOs

Inhiben la enzima monoamino-oxidasa en el sistema nervioso central, lo que produce un aumento de NA, serotonina y dopamina en la hendidura sináptica.

La mayoría de los estudios muestra que estos fármacos no tienen efecto en la memoria o que provocan su deterioro⁵².

Antidepresivos cíclicos

Los estudios con estos fármacos muestran que no tienen efecto en la memoria; o, más a menudo, la deterioran, con resultados más homogéneos durante la administración *post-training* (en investigación animal)⁵².

La mayoría de los autores está de acuerdo en que el deterioro de la memoria con estos antidepresivos, se debe a sus efectos anticolinérgicos. La explicación más aceptada para este hallazgo es el rol del sistema colinérgico en el almacenamiento y la recuperación de la información durante el aprendizaje.

El receptor muscarínico es el receptor colinérgico dominante en el cerebro y parecería estar envuelto, centralmente, en la memoria y el aprendizaje. El bloqueo de este receptor causa, entre otros efectos, el deterioro de la memoria.

Se ha encontrado que la administración aguda y crónica de desipramina aumenta el efecto amnésico de dosis bajas de escopolamina, así como que la amitriptilina aumenta el déficit de memoria inducido por escopolamina, en las ratas.

IRSS

Es un grupo de antidepresivos que tienen en común el bloqueo selectivo de la recaptación de serotonina.

Desde su introducción en el mercado, en la década de los 80, se han convertido en la prescripción antidepresiva de elección. Su principal ventaja es su mejor tolerancia y seguridad.

Monleón et al.⁵² han realizado una revisión selectiva de la literatura, en lo concerniente a los efectos de los antidepresivos y la memoria, en la experimentación animal.

Estos autores documentan un hallazgo inesperado: el alto número de trabajos que muestran efectos de deterioro de la memoria cuando los antidepresivos son administrados *pre-training*. Teniendo en cuenta que estas drogas tienen una afinidad muy baja por los receptores muscarínicos, estos efectos deberían explicarse por su acción en otros receptores. Los primeros en señalarse deberían ser los serotoninérgicos. Hay muchos estudios que muestran que las neuronas serotoninérgicas juegan un rol significativo, tanto en el proceso del aprendizaje como de la memoria, pero la naturaleza precisa de esta regulación no está clara.

Tres estudios importantes refuerzan la idea de que la memoria se deteriora por el aumento de la actividad serotoninérgica:

a. Microinfusiones de 8-HO-DPAT, un HT1A agonista, interfieren con la memoria de evitación inhibitoria a corto plazo, cuando se administran en el hipocampo, y alteran la formación de la memoria a largo plazo, y promueven la memoria a corto plazo cuando se administran en la corteza entorrinal⁵³.

b. Los IRSS aumentan la acción de la vía serotoninérgica, que suprime la actividad de las neuronas piramidales en el hipocampo⁵⁴.

c. El agonista serotoninérgico m-clorofenilpiperazina produce un deterioro en la memoria reciente y en la memoria de conocimiento en pacientes con Alzheimer, y en menor grado en los controles⁵⁵.

En cuanto a la administración *post-training* el hallazgo más sorprendente es la ausencia de deterioro, que era esperable basándose en la frecuencia con que el mismo se encontraba en la administración *pre-training*.

Meneses⁵⁶ evalúa que estos efectos opuestos, facilitadores o inhibitorios, se

deben a la acción sobre diferentes subtipos de receptores 5HT.

Por lo tanto, el trabajo de Monleón et al.⁵² mostraría que, dependiendo de si la administración es pre o *post-training*, el efecto es inhibidor o facilitador, respectivamente.

Como los antidepresivos IRSS aumentan la presencia de serotonina en cada uno de estos subtipos de receptores, puede hipotetizarse que el rol de cada subtipo de receptor 5HT es más crucial, en un momento dado que en otro. Parecería que los efectos de los IRSS son fase de la memoria dependiente, siendo inhibitorios durante la adquisición/consolidación (*pre-training*) y facilitadores durante la consolidación y recuperación (*post-training*).

El efecto positivo sobre la memoria de algunos antidepresivos se ha demostrado, contrarrestando el deterioro de la misma producido por otros agentes. La fluoxetina revierte el deterioro de la inhibición de la evitación, en la rata, que produce la bulbectomía olfatoria⁵⁷, la hipoxia⁵⁸, la escopolamina y la electroconvulsoterapia⁵⁹.

Otros antidepresivos

Se trata de un grupo heterogéneo de antidepresivos cuya eficacia se ha reportado comparable a los estándares. Tienen perfiles farmacológicos diferentes.

Bupropion actúa como un inhibidor dual de la recaptación de NA y dopamina, y no tiene acción clínicamente significativa sobre la serotonina.

Mirtazapina se describe como un fármaco noradrenérgico y serotoninérgico (NaSSA).

Trazodona es un bloqueador serotoninérgico potente sin afinidad por los receptores colinérgicos. Su acción en el

sistema serotoninérgico es compleja; tanto el compuesto como su metabolito ejercen efectos opuestos, inicialmente inhibiendo y luego estimulando este sistema.

Venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de NA y de serotonina, sin casi afinidad por los receptores muscarínicos.

Estos antidepresivos atípicos tienen un perfil de efectos secundarios similares a los IRSS, pero sin el efecto estimulante encontrado en la fluoxetina.

Los antidepresivos de este grupo heterogéneo tienden a mejorar la memoria, con excepción de la trazodona, que parece deteriorarla.

A modo de conclusión

El deterioro de la memoria producido por algunos antidepresivos no se debe exclusiva ni necesariamente, al efecto anticolinérgico, ya que este deterioro se ha encontrado con antidepresivos sin efecto anticolinérgico, en el caso de administración *pre-training*, de algunos IRSS.

Corresponde subrayar que los sistemas serotoninérgico y colinérgico interactúan, de una manera compleja, en la regulación de las funciones de aprendizaje y memoria.

La vía noradrenérgica tiene un rol central en la modulación de estas funciones superiores.

Los efectos de los antidepresivos en la memoria podrían atribuirse a una combinación de las propiedades neurofarmacológicas de los mismos, incluyendo sus acciones anticolinérgicas, anti-histaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas. Además, la administración de una droga selectiva directamente afecta el sistema neurotransmisor, cuyas neuronas tienen receptores con afinidad por esa droga, e

indirectamente afecta el o los sistemas que interactúan con él.

Otro factor que hace complejo el problema es que la interpolación de los hallazgos de la investigación a los pacientes, se superpone con los síntomas cognitivos que la propia depresión provoca en ellos.

Hay pocos estudios que muestren los efectos de la administración crónica de antidepresivos. Algunos de ellos revelan significativos efectos en la memoria.

Se ha encontrado falta de tolerancia, hecho que podría significar que la influencia de los antidepresivos en la memoria es independiente de los efectos secundarios o adversos de ellos, ya que la tolerancia a estos efectos suele desarrollarse cuando la administración es crónica.

Consideramos que el cerebro está conformado por una variedad de sistemas neurales, cada uno de los cuales está formado por partes que trabajan juntas, enfocadas a la producción de las típicas conductas de la especie. Por ejemplo, el sistema neural de la agresión en los ratones, ha sido bien definido⁶⁰. Otros sistemas no son todavía bien comprendidos, como, por ejemplo, los que trabajan para desarrollar estados mentales complejos, como el estado de ánimo. Estos sistemas, si bien son heredados, pueden expresar en cada sujeto diferencias individuales.

Cada sistema varía en su sensibilidad. Estas diferencias individuales y oscilaciones, pueden interpretarse como memoria. Podría decirse que cada sistema neuronal tiene su propia memoria, y los antidepresivos parecerían modificar la memoria de cada uno de ellos⁷.

Recientemente se ha sugerido que la inhibición de la función de la vía de señalamiento del NMDA (N-methyl-D-aspartato) $-Ca^{++}$ -NOS (óxido-nítrico-sintasa), es una de las acciones comunes

de todos los antidepresivos, a pesar de sus diferencias estructurales⁶¹.

Se analizó *in extenso* otros mecanismos cerebrales, tales como la promoción de la neurogénesis en el hipocampo, que se han postulado como centrales respecto a la mejoría de la memoria que producen los antidepresivos.

Si consideramos que la neurogénesis subyace al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) y al aprendizaje, podría afirmarse que los antidepresivos únicamente potencian la memoria. El deterioro de la misma podría, empero, ser interpretado como la extinción de conductas aprendidas con anterioridad, que resultan incompatibles con las recientemente aprendidas⁶².

El rol de los antidepresivos podría ser el impedimento de memorias viejas a favor de las nuevas, a favor de lo cual está el hecho de que el fenómeno de la extinción necesita síntesis proteica⁶³.

Como se planteó, depresión y atrofia del hipocampo se asocian. La atrofia hipocampal se asocia a múltiples estados psicopatológicos y, muy importante, también, al envejecimiento. De ahí que se postula que combatir esta atrofia podrá ser en el futuro un *target* de acción de los nuevos antidepresivos⁶⁴.

Agradecimiento

Agradecemos especialmente a los investigadores Santiago Monleón, Andrés Parra, Alfredo Meneses y Eero Castrén, que son citados profusamente en el texto y que nos enviaron sus trabajos originales.

Referencias bibliográficas

1. **Sheline I, Mintun M.** Cap 74: Structural and functional Imaging of Affective Disorders. In: Davis K, Charney D, Coyle J, Nemeroff C. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002, pp. 1065-1080.
2. Estudio en fase III: Memory functioning and Antidepressant Treatment. University Health Network, Toronto. Principal investigator: Sidney H Kennedy. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=Kennedy's+Disease&rank=7>
3. **Gualtieri CT, Johnson LG, Benedict K.** Neurocognition in depression: patients on and off medication vs healthy comparison subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; (2):217-25.
4. **Duman RS, Malberg J, Thome J.** Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1181-1191.
5. **D'Sa C, Duman RS.** Antidepressants and neuroplasticity. *Nat Med* 2001; 7:541-547.
6. **Castrén, E.** Neurotrophic effects of antidepressant drug. *Current Opinion in Pharmacology* 2004; 4:58-64.
7. **Parra A.** A common role for psychotropic medications: memory impairment. *Med Hypotheses* 2003; 60:133-142.
8. **Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Littre MF, Galinowski A, Loo H.** Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19:479-493.
9. **Sheline Y, Wang P, Gado M et al.** Hippocampal Atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:3908-3913.
10. **Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF et al.** Cortical grey matter reductions associated with treatment resistant unipolar depression. *Br J Psychiatry* 1998; 172:527-532.
11. **Sheline Y, Shangavi M, Mintun M et al.** Depression duration but not age predicts hippocampal loss in women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19:503-504.
12. **Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al.** Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:115-118.
13. **Campbell S, Marriot M, Nahmias C, MacQueen GM.** Lower Hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161(4):598-607.
14. **MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT et al.** Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(3):1387-92.
15. **Rosack J.** Antidepressants may prevent Hippocampus from shrinking. *Psychiatric News* 2003; 38(17):24.
16. **Vakili K, Pillay SS, Lafer B, et al.** Volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:1087-1090.
17. **Bowley MP, Drevets WC, Ongur D et al.** Glial changes in the amygdala and entorhinal cortex in mood disorders. *Soc Neurosci Abs* 2000; 26:876.
18. **Sapolsky RM.** Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychia-

- tric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:925-923.
19. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.
 20. **Klimek V, Stockmeier CA et al.** Reduced levels of norepinephrine transporters in the Locus Coeruleus in major depression. *J Neurosci* 1997; 17:8451-8458.
 21. **Willner P.** Dopamina and depression: a review of recent evidence. *Brain Res* 1983; 287:211-224.
 22. **Riedel WJ, Eikmans K, Heldens A, Schmitt JA.** Specific serotonin reuptake inhibition impairs vigilance performance acutely and after sub-chronic treatment. *J Psychopharmacol* 2005; 19:12-20.
 23. **Wingen M, Kuypers KP, Ramaekers JG.** Selective verbal and spacial memory impairment after 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor blockade in healthy volunteers pre-treated with an SSRI. *J Psychopharmacol* 2007; 21(5):477-485.
 24. **Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Goodwin GM.** Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163:106-10.
 25. **Curran HV, Travill RA.** Mood and cognitive effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction* 1997; 92:821-831.
 26. **Vythilingam M, Heim C, Newport J, et al.** Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in woman with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159:2072-2080.
 27. **Santarelli L et al.** Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301:805-809.
 28. **Tsankova NM, Berton O, Renthal W et al.** Sustained Hippocampal chromatinregulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 2006; 9:519-525.
 29. **Castrén E.** Neurotrophic effects of antidepressant drug. *Current Opinion in Pharmacology* 2004; 4:58-64.
 30. **Castrén E, Vootele Vöikar and Tomi Rantamäki.** Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7:18-21.
 31. **Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N et al.** Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70-75.
 32. **Fuchs E, Czeh B, Kole MHP et al.** Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:S481-S490.
 33. **Katz LC, Shatz CJ.** Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 1996; 274:1133-1138.
 34. **Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G et al.** Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drug and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci* 2003; 23:349-357.
 35. **Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS.** BDNF produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22:3251-3261.
 36. **Roceri M, Hendriks W, Recagni G et al.** Early maternal deprivation

- reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Mol Psychiatry* 2002; 7:609-616.
37. **Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM.** Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA in the hippocampus. *J Neurosci* 1995; 15:1768-1777.
 38. **Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS.** Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2003; 17:879-886.
 39. **McEwen BS.** Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:105-122.
 40. **Popoli M, Genarelli M, Racagni G.** Modulation of synaptic plasticity by stress and antidepressant. *Bipolar Disord* 2002; 4:166-182.
 41. **Czeh B, Michaelis T, Watanabe T et al.** Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:12796-801.
 42. **Manev H, Uz T, Manev R.** Glia as a putative target for antidepressant treatment. *J Affect Disord* 2003; 75:59-64.
 43. **Malberg JE, Eisch AJ, Duman RS.** Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 1:191-198.
 44. **Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castrén M, Castrén E.** BDNF and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005; 25:1089-1094.
 45. **Eisch AJ, Bolanos CA, de Wit et al.** Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:994-1005.
 46. **Monteggia LM, Luikart B, Barrot M, et al.** Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry* 2006. In press.
 47. **Bailed CH, Kandel ER, Kausik S.** The persistence of long-term memory: a molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron* 2004; 44:49-57.
 48. **Weisstaub NV, Zhou M, Lira A et al.** Cortical 5-HT_{2A} receptor signaling modulates anxiety-like behaviors in mice. *Science* 2006; 313:536-540.
 49. **Meneses A.** Do serotonin₁₋₇ receptors modulate short and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2006; 87:561-572.
 50. **Meneses A.** Stimulation of 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, HT_{2A/2C}, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors or 5-HT uptake inhibition: Short and long-term memory. *Behav Brain Research* 2007; 184:81-90.
 51. **Meneses A.** Pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT₁ to 5-HT₇ receptor subtypes function on a Pavlovian/instrumental auto-shaped memory. *Learn Mem* 2003; 10(5):363-72.
 52. **Monleón S, Vinader C, Arenas MC, Parra A.** Antidepressant drugs and memory: insights from animal studies. *European Neuropsychopharm* 2008; 18:235-248.
 53. **Izquierdo I, Medina JH, Izquierdo LA, Barros DM, de Souza MM,**

- Mello e Souza T.** Short and long-term memory are differentially regulated by monoaminergic systems in the rat brain. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 69:219-224.
- 54. Mongeau R, Blier P, de Montigny C.** The serotonergic and noradrenergic system of the hippocampus: their interactions and effects of antidepressant treatment. *Brain Res Rev* 1997; 23:145-195.
- 55. Lawlor BA, Sunderland T, Mellow AM, Hill JL, Molchan SE, Murphy DL.** Hiperresponsivity to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in Alzheimer's disease. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:542-549.
- 56. Meneses A.** Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5-HT(1-7) receptor modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neurosc Biobehav* 2002; 26:309-319.
- 57. Broekkamp CL, Garrigou D, Lloyd KG.** Serotonin-mimetic and antidepressant drugs on passive avoidance learning by olfactory bulbectomised rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 13:643-646.
- 58. Streck KF, Spencer KR, DeNoble VJ.** Manipulation of serotonin protects against an hypoxia-induced deficit of a passive avoidance response in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33:241-244.
- 59. Nowakowska E, Chodera A, Kus K.** Anxiolytic and memory improving activity of fluoxetine. *Pol J Pharmacol* 1996; 48:255-260.
- 60. Moyer KE.** Biological substrates of aggression. *Prog Brain Res* 1980; 53:359-367.
- 61. Li YF, Zhang YZ, Liu YQ et al.** Inhibition of NMDA receptor function appears to be one of the common actions for antidepressant. *J Psychopharmacol* 2006; 20:629-635.
- 62. Rescorla RA.** Experimental extinction. In: Mowrer RR, Klein SB (eds). *Handbook of contemporary learning theories*. LEA, Mahwah, pp. 119-154.
- 63. Nader K, Schafe GE, Le Doux JE.** Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 2000; 406:722-726.
- 64. Dhikau V, Anand KS.** Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses* 2007; 68(6):1300-6.