
Medicamentos para los trastornos bipolares: una revisión de sus diferencias terapéuticas y farmacológicas.

Parte II: de la sinapsis a los genes

J. Tamayo^a, C. Zárate^b, E. Vieta^c y M. Tohen^d

^a Departamento de Investigaciones Clínicas en Neurociencias de Eli Lilly & Co. Puerto Rico y Cuenca del Caribe. Cátedra de Psicofarmacología de la Universidad de Puerto Rico. ^b National Institute of Mental Health. National Institute of Health. Department of Human Health Services. Bethesda. EE.UU. ^c Programa de Trastornos Bipolares. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. ^d Lilly Research Laboratories. Indianapolis Indiana and McLean Hospital Harvard Medical School. EE.UU.

**Medications for bipolar disorders: a review of their therapeutic and pharmacological differences.
Part II: from synapse to genes**

Resumen

Desde el punto de vista neurobioquímico varias alteraciones han sido propuestas para explicar la sintomatología de los trastornos bipolares. Desde el concepto clásico de desequilibrio adrenérgico-colinérgico hasta otros más recientes, como la disminución intraneuronal de Na⁺, la elevación del Ca⁺⁺ intracelular libre y elevaciones en los niveles de proteínas intraneuronales como el inositol trifosfato, las proteincinasas tipo C y otras.

Todos los eutimizantes y/o estabilizadores del estado de ánimo requieren varios días o semanas para exhibir una respuesta terapéutica. Y aunque algunos de estos medicamentos ofrecen un control rápido de la agitación y el insomnio, su mecanismo de acción involucra varios mecanismos intraneuronales que van más allá del bloqueo o agonismo de ciertos receptores.

Si bien no se conoce aún el mecanismo exacto de la respuesta terapéutica de estos medicamentos, información reciente permite destacar la importancia de los mecanismos intraneuronales de transducción y transcripción de señales neuronales que facilitan la integración de señales a través de múltiples escalas de tiempo, la generación de diferentes respuestas dependiendo de la intensidad y duración del estímulo y la regulación de intrincadas vías de retroalimentación.

Esta revisión expone en forma resumida los resultados de las investigaciones sobre los mecanismos de acción del litio y los anticonvulsivos, así como de los nuevos medicamentos para el manejo de diferentes fases de los trastornos bipolares, la lamotrigina y la olanzapina.

Palabras clave: Eutimizantes. Bipolar. Terapéutica.
Mecanismos intraneuronales.

Summary

From the neurobiochemical point of view, several alterations have been proposed to explain the symptomatology of bipolar disorders, from the classic concept of adrenergic-cholinergic imbalance to other more recent ones, such as the intraneuronal decrease of sodium, the elevation of free intracellular Ca⁺⁺ and elevations of the levels of intraneuronal proteins such as inositol triphosphate, type C protein kinases and others.

All mood euthymics and/or stabilizers require several days or week to show a therapeutic response. Although some of these medications offer rapid control of agitation and insomnia, their mechanism of action involves several intraneuronal mechanisms which go beyond the blocking or agonism of certain receptors.

Although the exact mechanism of the therapeutic response of these medications is not yet known, recent information highlights the importance of the intraneuronal mechanisms of the translation and transcription of neuronal signals which facilitate signal integration through multiple time scales, the generation of different responses according to the intensity and duration of the stimulus, and the regulation of intricate feedback pathways.

This review states, in summarized form, the results of research on the mechanisms of action of lithium and anticonvulsants, as well as the new medications for managing the various phases of bipolar disorders, lamotrigine and olanzapine.

Key words: Euthymics. Bipolar. Therapeutics.
Intraneuronal mechanisms.

Correspondencia:

Jorge Tamayo
Eli Lilly Export, S.A. Eli Lilly and Company
Puerto Rico Branch
PO Box 191268. San Juan
Correo electrónico: j.tamayo@lilly.com

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es probablemente una enfermedad genética de heterogeneidad no alélica, con múltiples genes afectados en cada individuo que quizás expli-

can las diferencias en la magnitud de los síntomas y en el nivel de respuesta a los medicamentos. Aunque los hallazgos no son definitivos, se han informado variaciones polimórficas en genes relacionados con las enzimas catecol-O-metil transferasa (COMT), monoaminoxidasa A (MAO-A) y el transportador de serotonina (hSERT; 5-HT). Además, varias regiones del genoma humano han sido implicadas repetidamente por investigadores independientes. Tal es el caso de los *locus* 4p16, 12q24, 18q22, 18p11, 21q21 y 22q11¹⁻⁵ aunque ninguno de estos hallazgos ha sido definitivamente comprobado.

Estudios preliminares muestran que la transmisión del TB no depende del sexo del paciente, es más frecuente en gemelos monocigóticos (80% para bipolar I y 78% para bipolar II) que en dicigóticos (20%)⁶, y es de una mayor penetrancia genética en aquellos casos de aparición temprana, ya que el porcentaje de parientes de primer grado con la enfermedad es del 20-30% si el paciente es un niño(a), pero disminuye al 10% si es adolescente y a un 3-14% si es adulto⁷. Un estudio reciente de Visscher et al.⁸ llevado a cabo con técnicas de análisis de supervivencia muestra que, posiblemente, el riesgo de desarrollar un trastorno bipolar o unipolar se incrementa en unas dos veces con cada generación. En otras palabras, el riesgo de desarrollar un trastorno bipolar o unipolar es de aproximadamente un 4% por cada año de nacimiento. Esto, en relación a un componente poligénico de varianza, resulta en una heredabilidad aproximada de 0,52 en la edad de inicio. Así pues, tanto la edad de inicio como el número de generaciones previas son altamente significativos desde el punto de vista genético.

Aunque los TB fueron considerados por Kraepelin a comienzos del siglo XX y hasta hace una década como entidades que se acompañan de pocas secuelas en el sistema nervioso central (SNC), evidencias recientes revelan la presencia en seres humanos con trastornos del estado de ánimo, de cambios estructurales y microscópicos significativos, como dilatación ventricular y reducción del número, tamaño y densidad de células gliales y neuronas, en varias regiones corticales⁹⁻¹¹. Estudios de morfometría han revelado reducciones significativas de carácter progresivo en diferentes estructuras cerebrales como la amígdala, el hipocampo¹² y el lóbulo temporal¹³, entre otras. En cuanto a los estudios de imagen funcional cerebral, los episodios maníacos suelen asociarse a un incremento en la actividad de las vías que se proyectan desde estructuras subcorticales, como el cíngulo y el núcleo caudado, hacia la corteza prefrontal^{14,15}, mientras los episodios depresivos suelen acompañarse de una disminución en la actividad de las mismas estructuras^{16,17}. Drevets et al.¹⁴, usando la tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés), encontraron que el metabolismo de la glucosa cerebral está disminuido en la corteza prefrontal ventral y en la rodilla del cuerpo calloso en pacientes deprimidos bipolares y unipolares, y que ellos mismos se correlacionan con una reducción en el volumen cortical cerebral (especialmente de la sustancia gris) del 39 y del 48% en bipolares y unipolares, respectivamente, según imágenes de resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés).

Desde el punto de vista neurobioquímico, varias alteraciones han sido descritas: desde el concepto clásico de desequilibrio adrenérgico-colinérgico con elevación de los niveles del metabolito de la noradrenalina, el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en orina o en líquido ceforraquídeo (LCR) durante la fase maníaca y disminución de los mismos en la depresión bipolar^{18,21}, la elevación del cortisol y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) luego de la prueba de estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH) (que parece predecir el riesgo de recaída maníaca/hipomaniaca en los siguientes 6 meses)²², hasta otros postulados más recientes, como la disminución intraneuronal de Na⁺ que conduce a un estado inestable de hiperexcitabilidad neurofisiológica²³, la elevación del Ca⁺⁺ intracelular libre en plaquetas y linfocitos de pacientes maníacos y deprimidos bipolares²⁴ y elevaciones en los niveles de proteínas intraneuronales como el IP3 (inositol trifosfato), las PKC (proteincinasas tipo C), receptores de corticoesteroides activados, la MARCK (cinasa C rica en alanina miristoilada) o la GSK3b (glucógeno sintetasa cinasa-3 beta), entre otros²⁵. Además, estudios post mórtem muestran reducciones anormales de ARN mensajero (ARNm) de proteínas sinápticas²⁶ y disminución en el número de espinas dendríticas apicales de células piramidales²⁷ en pacientes con TB.

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN Y TRANSCRIPCIÓN DE SEÑALES INTRANEURONALES

Receptores metabotrópicos ubicados en la superficie celular permiten la comunicación entre las células a través de neurotransmisores y neuropéptidos. El complejo neurotransmisor-receptor activa proteínas G específicas. La subunidad de éstas activa a su vez cascadas de señalización intraneuronal, como la del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la del fosfatidil inositol bifosfato (PIP₂). El AMPc activa la proteincinasa A (PKA), mientras la hidrólisis del PIP₂ resulta en la formación de dos segundos mensajeros, el inositol 4,5 trifosfato (IP₃) que moviliza el Ca⁺⁺ intracelular almacenado en el retículo endoplasmático y el diacilglicerol (DAG), que además del Ca⁺⁺ activa la proteincinasa C (PKC). Tanto la PKA como la PKC activan en forma directa o indirecta varios genes de respuesta temprana como *c-fos* y *c-jun*, factores de transcripción de genes como CREB (elemento de unión [al ADN] en respuesta al AMPc), CREM, ATF-1, AP-1, jun-D y fosB y genes de respuesta tardía con la codificación genética para la fabricación de diversas proteínas, como neurotransmisores, receptores, factores de crecimiento, etc. (fig. 1)²⁸.

Además de los neurotransmisores, factores de crecimiento endógeno como las neurotrofinas 3, 4, 5 y 6 y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se unen a otros receptores como el de tirosincinasa B (TrkB), facilitando la diferenciación neuronal, la supervivencia neuronal, la regulación de la plasticidad sináptica y la transcripción genética²⁹. Esto se logra a través de la acti-

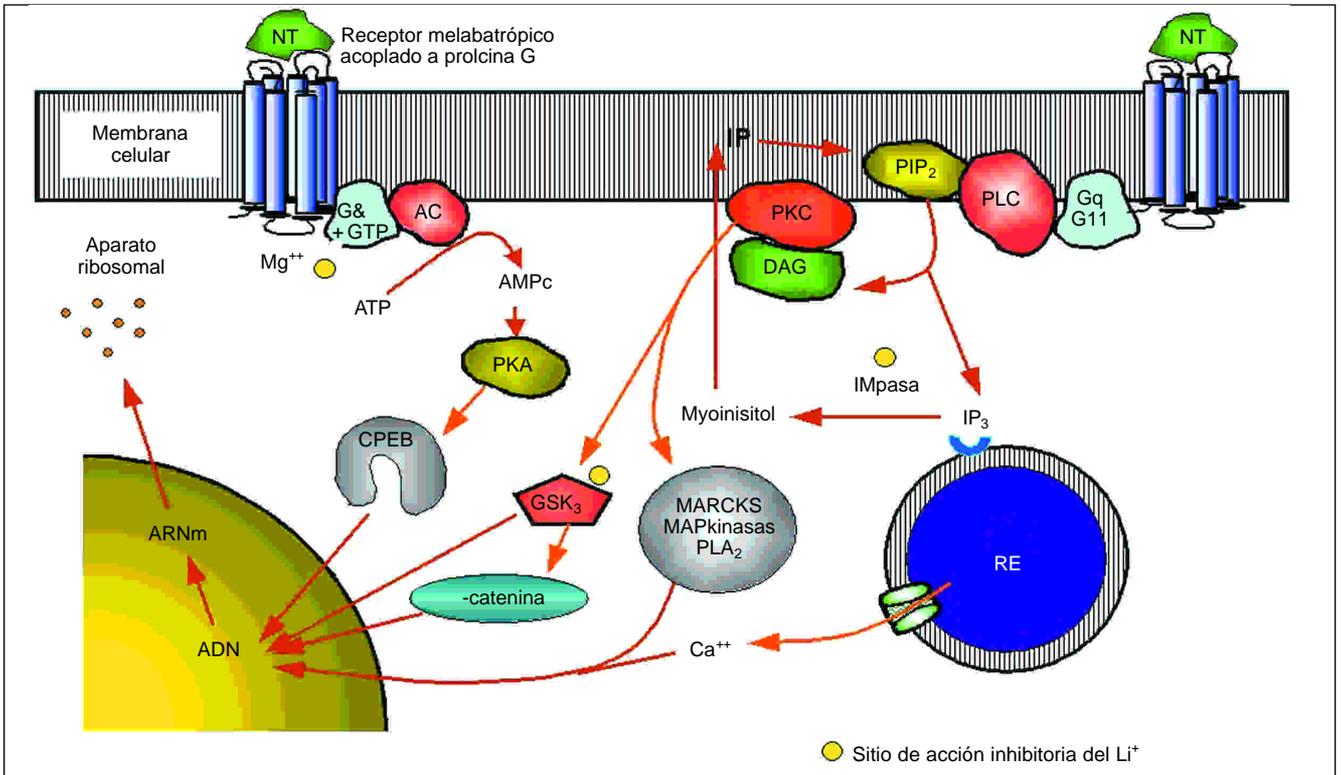


Figura 1. Mecanismos intraneuronales de las sales de litio (modificado de Tamayo²⁸ y Manji y Lenox¹¹²). Como se describe en el texto, la acción del litio se ha demostrado a nivel de diversos mecanismos de transcripción intraneuronales. En esta figura se presenta su actividad moduladora de la PKA y la PKC y sus efectos en la expresión genética de genes de respuesta temprana como c-fos. Mg⁺⁺: magnesio; Gsa: proteína G estimulante, subunidad ; GTP: guanósín trifosfato; AC: adenilciclasa; ATP: adenosín trifosfato; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; PKA: proteincinasa A; CREB: proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc; ADN: ácido desoxirribonucleico; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; IP: inositol monofosfato; IMpasa: inositol monofosfatasa; PIP₂: inositol bifosfato; PLC: fosfolipasa C; Gq : proteína G tipo q, subunidad ; DAG: diacilglicerol; IP₃: inositol trifosfato; RE: retículo endoplasmático; PKC: proteincinasa C; MARCKs: sustrato mioestilado de la PKC rico en alanina; GSK₃ : glucógeno sintetasa cinasa 3; MAPk: proteincinasas activadas por mitógenos; PLA₂: fosfolipasa A₂.

vación de la cascada dependiente de la ERK-MAP cinasa. Además de regular varios factores de transcripción, la ERK-MAP cinasa, a través de la cinasa ribosomal (Rsk), regula a la baja (*down-regulation*) una proteína proapoptótica llamada BAD e incrementa una proteína citoprotectora conocida como Bcl-2³⁰. Otra vía que se destaca recientemente es la del Wnt, un grupo de glucoproteínas relacionadas con la regulación de la glucógeno sintetasa cinasa (GSK-3), la cual tiene un papel importante en la supervivencia celular y en la formación del citoesqueleto (fig. 2)^{31,32}.

Como se puede deducir, los factores neurotróficos son esenciales en el mantenimiento de la integridad neuronal (arborización dendrítica, prolongación axonal, comunicación interneuronal, etc.). Varios estudios han demostrado que diversos trastornos psiquiátricos, como la depresión mayor, los TB y la esquizofrenia, se acompañan de bajos niveles de BDNF³³, mientras que éstos se elevan tras la administración de antidepresivos, antipsicóticos atípicos, litio, divalproato y otros neurofármacos^{32,34-37}.

Finalmente, muchos neurotransmisores como el glutamato y el ácido gamma-amino-butírico (GABA) producen efectos iniciales rápidos a través de canales iónicos. Varios medicamentos para el TB y la depresión mayor poseen efectos moduladores en el sistema glutamatérgico, lo que les confiere propiedades estabilizadoras en la transmisión neuronal, dado que el glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia³⁸.

Todas estas vías de señalización posmembranal representan objetivos terapéuticos para los medicamentos utilizados en los TB, ya que modulan comportamientos diversos y complejos, como el estado de ánimo, el apetito, los mecanismos de recompensa, el aprendizaje y la memoria.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS TRASTORNOS BIPOLARES

Todos los eutimizantes, definidos en un artículo previo como aquellos que utilizados como monoterapia

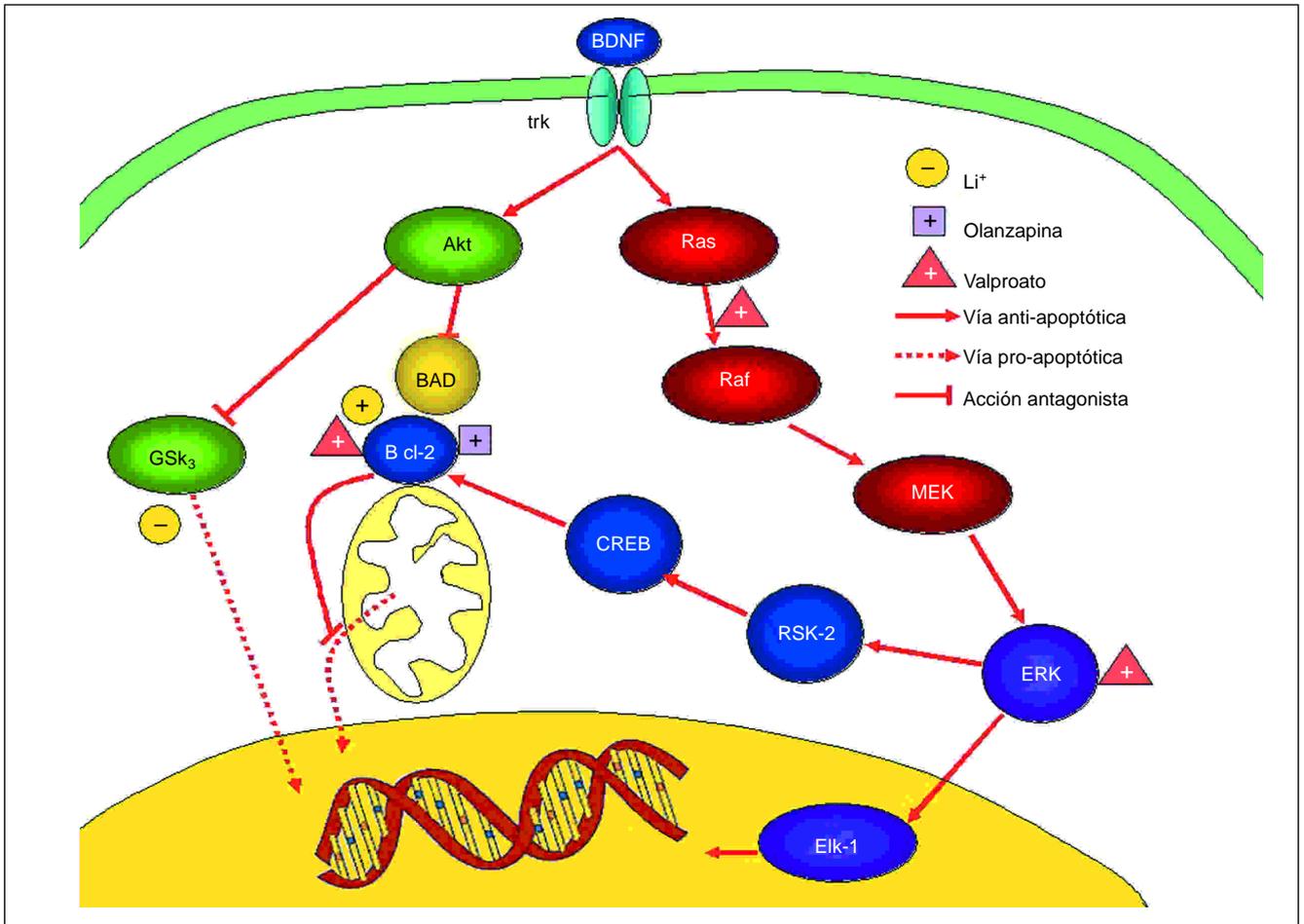


Figura 2. Acción neuroprotectora de los eutimizantes (modificado de Nestler et al³²). Los factores neurotróficos como el BDNF (factor neurotrópico derivado del cerebro) incrementan la supervivencia celular activando dos vías intracelulares: la ERK-MAP cinasa y la expresión de la proteína citoprotectora, Bcl-2. Los eutimizantes como el litio, el valproato y la olanzapina tienen la capacidad de aumentar la expresión de Bcl-2. TrkB: receptor de tirosincinasa para BDNF; BAD y Bax: proteínas proapoptóticas de la familia bcl-2; Ras, Raf, MEK, ERK: componentes de la vía ERK-MAP cinasa; CREB: proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc; Rsk-2: cinasa ribosomal S6; GSK₃ : glucógeno sintetasa cinasa; Akt: una proteína cinasa serina/treonina.

han demostrado ser eficaces en el control de episodios maníacos, mixtos y depresivos, y en la prevención de episodios maníacos y depresivos, o los estabilizadores parciales, definidos como aquellos con eficacia demostrada en el control de episodios maníacos y en la prevención de recurrencias maníacas, o aquellos que son eficaces en el control de episodios depresivos y en la prevención de recurrencias depresivas (Tamayo et al.³⁹), requieren varios días o semanas para exhibir una respuesta terapéutica. Y aunque algunos de estos medicamentos ofrecen un control rápido de la agitación y el insomnio, su mecanismo de acción involucra varios mecanismos intraneuronales que claramente los diferencian de aquellos medicamentos únicamente administrados con el claro propósito de controlar síntomas agudos únicamente a través del bloqueo o agonismo de ciertos receptores (antipsicóticos, sedantes y tranquilizantes menores).

Si bien no se conoce aún el mecanismo exacto por el cual los diferentes eutimizantes y estabilizadores parciales permiten obtener una respuesta terapéutica favorable o por el cual puedan explicarse algunos de sus efectos adversos, información reciente permite destacar la importancia de los mecanismos intraneuronales de transducción y transcripción de señales neuronales que permiten la activación de genes de respuesta temprana y genes de respuesta tardía para la fabricación de proteínas esenciales en el funcionamiento neuronal, como receptores, neurotransmisores, hormonas, factores neurotróficos, neuropéptidos, citocinas, etc.²⁸. Estos mecanismos intraneuronales facilitan la integración de señales a través de múltiples escalas de tiempo, la generación de diferentes respuestas dependiendo de la intensidad y duración del estímulo y la regulación de intrincadas vías de retroalimentación. Debido a su amplia distribución y su participación en diferentes procesos fisiológicos relacio-

nados con la plasticidad neuronal y comportamental, estos mecanismos intraneuronales son analizados en este artículo para intentar esclarecer la acción terapéutica de los medicamentos que se mencionan.

Esta revisión expone en forma resumida los resultados de las investigaciones sobre los mecanismos de acción del litio y los anticonvulsivos, los cuales pueden explorarse con más detalle en varias revisiones publicadas hasta la fecha^{30,40-42}. Con respecto a los nuevos medicamentos para el manejo de diferentes fases de los TB, como la lamotrigina y la olanzapina, se hará una descripción más detallada. La revisión de cada medicamento será subdividida en sus efectos presinápticos y postsinápticos para facilitar su entendimiento.

SALES DE LITIO

Aunque el litio en un estudio doble ciego de 3 semanas realizado para evaluar su efecto en pacientes con manía aguda condujo a una mejoría moderada en el 49% de los pacientes en comparación con sólo un 25% de los tratados con placebo⁴³, varios autores coinciden en que la mejoría clínica con el litio en pacientes con manía aguda es relativamente lenta en comparación con lo observado con otros medicamentos. Un estudio usando el litio como monoterapia en dosis de carga (20 mg/kg/día) permitió observar niveles plasmáticos de 1,1 (± 0,1) mEq/l desde el quinto día, y un control ade-

cuado de los síntomas tras su salida del estudio al cabo de 10 días⁴⁴. En algunos casos la mejoría inicial puede no observarse hasta la cuarta semana de tratamiento^{45,46}. Este período de latencia se debe a que los efectos terapéuticos del litio pasan por la activación y modulación de una serie de proteínas intraneuronales que hacen parte de la vía del fosfatidil inositol y el AMPc.

Efectos presinápticos

Tras la administración aguda (fig. 3) se postula que el litio compete con el Na⁺ para ingresar a la célula a través de canales de Na⁺ dependientes de voltaje y en neuronas activas solamente. Aunque este ingreso pudiera asociarse a una disminución en la excitabilidad neuronal, parece poco relevante para la acción antimaniaca del litio^{47,48}. Lo que sí puede ser pertinente con relación a la acción del litio sobre el Na⁺ es la actividad del catión sobre la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa, proteína con actividad disminuida en pacientes con depresión unipolar o bipolar, llevando a una disminución del gradiente electroquímico necesario para una futura despolarización, pero que se reactiva con la administración crónica de litio, llevando a una disminución del Na⁺ y el Ca⁺⁺ intracelulares necesaria para futuras despolarizaciones y a la liberación de noradrenalina y dopamina^{47,49}.

Por otro lado, los efectos antidepressivos del litio parecen estar relacionados con el incremento de serotonina

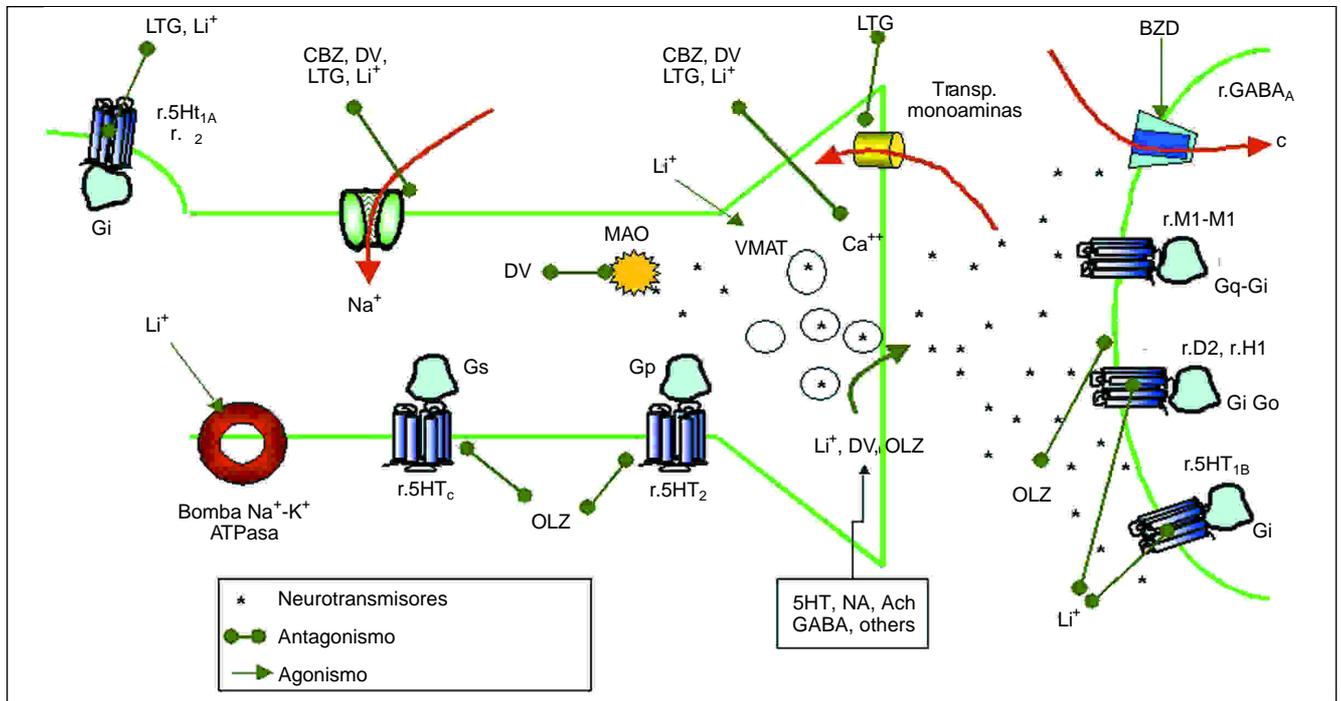


Figura 3. Acción sináptica de los eutimizantes (modificado de Tamayo²⁸). El litio, al igual que otros eutimizantes, posee acciones relevantes para sus efectos antimaniacos y antidepressivos a nivel de la neurona presináptica y el espacio sináptico. Li⁺: litio; DV: divalproato; CBZ: carbamazepina; LTG: lamotrigina; OLZ: olanzapina; BZD: benzodiazepinas; MAO: monoaminoxidasa; VMAT: transportadores vesiculares de monoaminas; Gi, Gp, Gq, Gs: proteínas G (v. texto).

y otras neuroaminas en áreas del SNC, como el hipocampo, el hipotálamo y la corteza parietal al cabo de 2 a 3 semanas de administración⁵⁰. Este incremento de serotonina es consecuencia de la actividad del litio sobre diversas funciones: síntesis (aumento de la recaptación de triptófano), almacenamiento, catabolismo, liberación y recaptación. El litio produce una disminución en la sensibilidad de los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, permitiendo un incremento neto de la liberación de la serotonina por cada impulso presináptico, sin afectar a los receptores serotoninérgicos postsinápticos⁵¹. El litio también disminuye la actividad inhibitoria de los receptores 5-HT_{1B} sobre la adenilciclasa, contribuyendo a su efecto antidepressivo⁵².

Con respecto a otros neurotransmisores, estudios preclínicos sugieren que la administración crónica del litio facilita la liberación de noradrenalina tras la desensibilización de autorreceptores^{2,47}. Aunque la administración aguda del litio aumenta el recambio de dopamina en el eje tuberoinfundibular, al cabo de unas semanas disminuye la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos, responsables en parte del desarrollo de los episodios maniáticos⁵³. Esto explica el período de latencia mencionado que se requiere para apreciar un afecto antimaniaco del litio como monoterapia. El litio aumenta la liberación de acetilcolina tras su administración crónica a ratas, como lo demuestra la potenciación de las convulsiones inducidas por agonistas muscarínicos⁵⁴ y de esta manera podría ayudar a regular el estado hiperdopaminérgico asociado en parte al aumento en los niveles de dopamina. Además, teniendo en cuenta la capacidad inhibitoria de la neurotransmisión por el GABA y que el litio eleva las concentraciones de GABA en el cuerpo estriado, la amígdala y el hipotálamo⁵⁵ y normaliza los niveles plasmáticos y en LCR del GABA, podría encontrarse un argumento adicional para explicar sus efectos antimaniacos y antidepressivos, ya que los niveles de GABA en pacientes bipolares y unipolares suelen verse disminuidos^{56,57}. Otros neurotransmisores, como los neuropéptidos (cadenas cortas de aminoácidos que tienen diversas funciones, como comportamiento, termorregulación, apetito, sed, sexo, sueño, locomoción, memoria, aprendizaje, desarrollo neural y respuestas al estrés y al dolor), entre los que se cuenta las metencefalinas, las leucoencefalinas, las dinorfinas y las taquicininas, suelen elevarse a nivel de los ganglios basales, el núcleo *accumbens* y el cuerpo estriado con la administración aguda de litio. Esto conlleva una hiposensibilización de receptores opiáceos presinápticos que provoca un efecto secundario común: el temblor⁴⁷.

Además, estudios recientes con ratas demuestran que el litio modula los niveles del ARNm del transportador vesicular de monoaminas 1 y 2 (VMAT₁ y VMAT₂, respectivamente) con aumentos sustanciales de las mismas en el núcleo del rafe, el área tegmental ventral y la sustancia nigra y reducciones del ARNm de la VMAT₂ en el *locus coeruleus*. Dado que las VMAT₂ se expresan en neuronas implicadas en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento, se ha hipotetizado que tales efectos contribuyen en la acción terapéutica del litio en los TB⁵⁸.

Efectos postsinápticos

Los cambios provocados por la administración aguda del litio no son, sin embargo, suficientes para explicar su acción eutimizante. Su mecanismo de acción va más allá de los cambios mediados por la unión de un agonista a un receptor e involucran niveles de proteína G acopladas a la adenilciclasa (AC) (Gs y Gi) o a la fosfolipasa C (PLC) (Gp) (fig. 1).

En estado inactivo la proteína Gs (estimulante ligada a la vía del AMPc) está compuesta por tres subunidades (alfa, beta y gamma) y una molécula de guanósín difosfato (GDP) en el interior de la subunidad α . Tras la activación del complejo receptor-proteína Gs por su interacción con un neurotransmisor, la subunidad α se separa de las otras y el GDP es remplazado por guanósín trifosfato (GTP), un proceso que requiere de la presencia del ion Mg⁺⁺. El litio (a altas concentraciones) compete con el Mg⁺⁺ impidiendo la activación de la proteína Gs y, por tanto, la de la AC⁵². Por otro lado, el litio ejerce un efecto opuesto en la proteína Gi (inhibitoria ligada a la vía del AMPc) al incrementar sus niveles. Este aumento en la concentración de la proteína Gi conduce a la reasociación de las subunidades de la proteína Gs y por tanto a su inactivación⁶⁰. En síntesis, el litio administrado crónicamente a niveles terapéuticos, disminuye la actividad de la vía del AMPc por disminución de la actividad de la Gs y por aumento en la concentración de la Gi. Este mecanismo explicaría su eficacia en la manía, pero también algunos efectos adversos, como el hipotiroidismo eutiroideo y la diabetes insípida nefrogénica, pues la tirotropina y la vasopresina interactúan con sistemas celulares ligados a la vía de la AC⁴⁷.

Aun así, la actividad del litio sobre el sistema del AMPc es de una magnitud e importancia mucho menor que aquella ejercida sobre la cascada del inositol fosfato (IP)⁶¹. La acción del litio sobre ésta parece ser crucial para sus efectos antimaniacos y antidepressivos. Sin embargo, resultados contradictorios han sido publicados sobre el efecto a corto y largo plazo del litio sobre la actividad y concentración del fosfatidil inositol 4,5-bifosfato (PIP₂) y de sus metabolitos, el inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) y el diacilglicerol (DAG). En estudios de hace una década^{60,62,63} se reportaba que, cuando se administra litio a animales de laboratorio, este catión produce inicialmente una inhibición no competitiva de la enzima inositol monofosfatasa cuando se alcanzan niveles plasmáticos terapéuticos (0,8 mM), lo que conduce a su vez a una disminución en la concentración del PIP₂, el IP₃ y el DAG⁶³. Estudios más recientes con ratas han demostrado que el litio y el valproato exhiben este efecto inhibitorio en presencia de altas concentraciones de agonistas colinérgicos, pero que en ausencia de éstos el litio ejerce inicialmente un efecto opuesto, permitiendo la acumulación de IP₃.

Con los postulados iniciales se atribuía a la depleción del IP₃ los defectos morfogénicos en las fases embrionarias de varios organismos, incluyendo la especie humana⁶⁴. Sin embargo, estos estudios fueron desarrollados en

cultivos celulares y muestras cerebrales. Estudios más recientes en mamíferos demuestran que el litio a concentraciones clínicamente relevantes no disminuye los niveles de inositol, PIP₂ o IP₃, después de su administración aguda o crónica⁶⁵, o lo hace en regiones muy restringidas del cerebro y en los espacios subcelulares⁶⁶. Por otro lado, aunque la inhibición del sistema de IP también se ha asociado a los efectos teratogénicos del litio, Klein y Melton⁶⁷ lograron probar que un inhibidor específico de la inositol monofosfatasa, el L-690.330, no produce defectos del desarrollo y atribuyen los efectos teratogénicos del litio a la inhibición de las isoformas y de la glucógeno sintetasa cinasa-3 beta (GSK₃), una enzima dependiente de la activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI₃K) (fig. 2).

Además de la inhibición de la monofosfatasa, el incremento inicial en los niveles de IP₃ por el litio a concentraciones terapéuticas (1-1,5 mM) es debido también a un incremento en la liberación de glutamato por inhibición de la proteína recaptadora de glutamato, lo cual permite un incremento en los niveles de Ca⁺⁺ intraneuronal, los cuales activan la PLC y por ende los niveles de IP₃. Antagonistas glutamatérgicos que bloquean la permeabilidad de los canales asociados al receptor NMDA, como la dizocilpina (MK-801), la ketamina y el Mg⁺⁺, inhiben en forma selectiva la acumulación de IP₃ a pesar de la administración de litio⁶⁸. Este efecto glutamatérgico inicial podría ser de relevancia en los efectos antidepressivos del litio, pero surge la pregunta de cómo puede esta acción ser conciliada con el control de los episodios maníacos y su profilaxis. Dixon y Hokin⁶⁹ plantean que la elevación crónica del IP₃ puede regular a la baja (*down-regulate*) los receptores de este compuesto ubicados en el citosol de la neurona a nivel de la membrana del retículo endoplasmático, disminuyendo la liberación intracelular de Ca⁺⁺ y por tanto la actividad de la PKC. Estos mismos autores probaron luego que la administración de litio en ratas por espacio de 1 a 2 semanas producía una regulación al alta (*up-regulation*) de las proteínas recaptadoras de glutamato. Mientras en las ratas controles la varianza de la recaptación fue de 0,423, en aquellas tratadas con litio fue de 0,184 ($p < ,001$). Este efecto modulador además, parece ser dependiente de los niveles plasmáticos del catión y ofrecería, según los autores, una explicación al mecanismo eutimizante del litio. Adicionalmente, la modulación de los niveles de glutamato podría explicar también la acción neuroprotectora del litio⁷⁰. Nonaka et al.⁷¹ demostraron que la administración crónica de litio (no la aguda) protegió a células neuronales embrionarias que recibieron 100 veces las concentraciones de glutamato observadas en estado de reposo y que usualmente producen apoptosis.

Más allá de si el litio eleva o disminuye los niveles de IP₃, los mecanismos expuestos coinciden en que la exposición crónica al litio resulta en una modulación a la baja (*down-regulation*) de las isoformas y de PKC^{25,47}, de factores de transcripción como el MARCKS (sustrato de la cinasa C rico en alanina mirostoilada) y el AP-1 (activador de proteínas 1) y de genes de respuesta temprana

(*c-fos*)^{25,72,73}. La PKC es una enzima considerada como el elemento final a nivel citoplasmático de la cascada del IP₃. El litio disminuye los niveles de ciertas isoenzimas de la PKC en varias regiones cerebrales, incluyendo la corteza frontal y el hipocampo (CA1, CA3, giro dentado y subículo)⁷⁴ y administrado en forma crónica reduce la concentración de MARCKS en hipocampo, un efecto dependiente de la disminución de los niveles de IP₃ que podría explicar la regulación de la señalización aberrante en el cerebro de pacientes bipolares, pero también las alteraciones cognoscitivas frecuentemente observadas con la administración del catión^{75,76}. La administración crónica también conduce a cambios en la expresión de genes de péptidos neuromoduladores (prodinorfina, preprotaquinina y neuropéptido Y) y de receptores de hormona glucocorticoide tipo II⁴⁷ que contribuye a disminuir el efecto neurodegenerativo del TB.

La acción citoprotectora del litio, además de su efecto antiglutamatérgico, puede explicarse también por su interacción con las Trk (tirocincinas) y la activación de las MAP cinasas (proteínas activadas por mitógenos) reguladas por señales extracelulares (ERKs). Las MAP cinasas son abundantes en el cerebro y controlan la expresión de genes relacionados con la plasticidad sináptica a largo plazo a través de la regulación de la actividad de factores de transcripción como el AP-1⁷⁷. El K252a, un inhibidor de la Trk y del BDNF (un factor de crecimiento neuronal que se une a los receptores Trk), neutraliza la acción neuroprotectora del litio. El tratamiento de neuronas corticales con litio incrementa los niveles de BDNF al cabo de 3 días y la fosforilación de la TrkB al cabo de 5 días. El incremento de los BDNF es crucial para su acción neuroprotectora, ya que dicho efecto no es observable en ratones *knock-out* para la producción de BDNF⁷⁸. Otro estudio confirma que el litio administrado durante 14 días a ratas en concentraciones profilácticas produce un incremento significativo ($p < ,05$) en las concentraciones de factor de crecimiento neuronal (NGF), en la corteza frontal (+23,2%), hipocampo (+72%), amígdala (+74%) y sistema límbico anterior (+46,7%) en comparación con el grupo control⁷⁹.

Por otro lado, un efecto también descrito con el litio es su acción sobre la vía de la proteincinasa B (PKB). El litio eleva los niveles de la PI₃K y por ende los de la PKB^{25,67}. Este efecto se produce por la acción competitiva del litio por sitios de baja afinidad al Mg⁺⁺⁸⁰. La vía de la PI₃K ha sido asociada al crecimiento, supervivencia y desplazamiento celular, ya que activa al PIP₃ y consecuentemente a una serie de proteínas responsables de procesos que controlan la síntesis de proteínas, la polimerización y el ciclo celular⁸¹. La elevación de los niveles de la PI₃K, por otro lado, lleva a la disminución en los niveles de la GSK₃, la cual ejerce una importante función en la maduración del SNC⁸², ya que la sobreexpresión de esa proteína en neuronas ha sido asociada a apoptosis⁸³ y a remodelación axonal por medio del bloqueo de microtúbulos en conos de crecimiento⁸⁴.

La PI₃K también está involucrada en el control de la fosforilación (activación) de *tau*, proteína implicada en

ciertos tipos de enfermedades relacionadas a la muerte neuronal⁸⁵. El litio a concentraciones terapéuticas (~1 mmol/l) reduce la fosforilación de *tau*⁸⁶⁻⁸⁸.

Por otro lado, sin embargo, la disminución de la actividad de la GSK₃ podría estar asociada a los efectos teratogénicos de este catión, ya que la misma es responsable de controlar los patrones de desarrollo (organogénesis, proliferación celular y sinaptogénesis) en diversos organismos (incluyendo mamíferos)^{41,67,89-91}. La inhibición de la GSK₃ lleva a la acumulación de β -catenina, la cual interactúa con el ADN para activar la transcripción de genes dependientes de la vía de la Wnt, un sistema intraneuronal asociado a diversos factores de crecimiento como la insulina⁸⁹.

La atrofia tisular y las reducciones en la neurogénesis en el hipocampo de adultos inducidas por estrés pueden ser revertidas con el tratamiento crónico con litio. Además de la activación de la vía de la PI₃K, el litio ha demostrado incrementar los niveles de Bcl-2 (acrónimo para *B-cell lymphoma/leukemia-2 gene*), una familia de proteínas dependientes de la actividad de la ERK-MAP cinasa, que posee efectos antiapoptóticos. La bcl-2 actúa en las mitocondrias, estabilizando la integridad de la membrana y previniendo la aparición de poros en la misma. El efecto antiapoptótico se debe a su capacidad de prevenir la liberación mitocondrial de factores apoptogénicos como el calcio, el citocromo c y las proteasas, y a que aumenta la recaptación de calcio. Más aún, en adición a sus efectos neuroprotectores, la expresión de bcl-2 promueve la regeneración de axones en el SNC de los mamíferos y regula la poda de neuritas^{30,32,92,93}. Además, el litio produce una reducción en los niveles de una proteína proapoptótica, la p53^{94,95}.

Finalmente, una asociación alélica entre el TB y un incremento en la fosfolipasa A₂ (PLA₂) pancreática ha sido reportada. El ácido araquidónico (AA) y sus metabolitos, eicosanoides y anandamida, modulan el funcionamiento de canales iónicos, recaptación de neurotransmisores, transmisión sináptica, apoptosis y otros procesos biológicos⁹⁶. La cascada del AA se inicia con la activación de la PLA₂. Estudios preliminares habían reportado un efecto modulador del estado de ánimo con los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) cuando eran usados por sus propiedades antitrombóticas⁹⁷.

La administración de litio a ratas durante 6 semanas produce una reducción del 75% en el recambio del AA. Esta reducción se debe a una regulación a la baja (*down-regulation*) de la expresión genética y la actividad de la PLA₂ tipo IV, una enzima que libera el AA a partir de los fosfolípidos de membrana. Esta acción se comprueba con la reducción de la actividad de la COX y la reducción en la concentración de prostaglandina E₂, un metabolito del AA. Estos hallazgos se correlacionan con la hipótesis de que la cascada del AA puede estar hiperfuncional en pacientes con manía. Y aunque ésta parece ser una función común para otros eutimizantes, el nivel de disminución del recambio de AA con valproato es sólo del 30%. Una prueba adicional de la actividad del litio sobre la cascada del AA es su capacidad de inhibir los procesos pa-

tológicos inflamatorios de un infarto cerebral o la hiperactividad de la cascada del AA en pacientes con migraña o cefaleas en racimo⁹⁸. A favor de la participación de los fosfolípidos de membrana en la génesis de algunos trastornos psiquiátricos como el TB y la esquizofrenia están los estudios con células sanguíneas humanas que demuestran un efecto antimaniaco de los ácidos grasos omega 3 (3) en comparación con placebo. La administración de dosis elevadas de 3 lleva a la incorporación de fosfolípidos de membrana cruciales para la señalización neuronal y suprime la vía de transducción de señales asociada al PIP₂⁹⁹.

CARBAMAZEPINA/OXCARBAZEPINA

Efectos presinápticos

Durante los primeros días de administración estos anticonvulsivos bloquean los canales de Na⁺ dependientes de voltaje tipo 2 disminuyendo el ingreso de Na⁺ a la neurona e inhibiendo las descargas repetitivas de alta frecuencia o potenciales de acción en una forma dependiente de voltaje, frecuencia y uso. Además disminuyen la liberación de neurotransmisores por inhibición del flujo de Ca⁺⁺ en el botón sináptico (mediado tal vez por receptores benzodiazepínicos periféricos), alterando la tasa de disparo del *locus coeruleus* y disminuyendo la liberación de glutamato, entre otros¹⁰⁰. Se ha observado también un incremento en la conductancia del K⁺, lo que podría contribuir a sus efectos anticonvulsivos⁵⁹.

La carbamazepina (CBZ) también tiene efectos en los receptores benzodiazepínicos de tipo periférico que se localizan en la membrana mitocondrial y parecen modular el flujo de Ca⁺⁺ o el transporte de colesterol en células gliales del SNC asociándose a su actividad anti-*kindling* en la amígdala, un fenómeno postulado para explicar el efecto anticonvulsivo y antimaniaco de este medicamento⁵⁹. Esto difiere del efecto anticonvulsivo de las BZD, las cuales ejercen su acción sobre receptores BDZ de tipo central ligados al complejo GABA¹⁰¹.

Finalmente, después de un tratamiento con carbamazepina se observa un aumento en los niveles de prolactina tras la administración de triptófano (una forma indirecta de determinar el efecto proserotonérgico de un fármaco). En sujetos con epilepsia, la carbamazepina incrementa los niveles de triptófano en plasma, lo que conduce a un aumento en los niveles de serotonina a nivel cerebral^{102,103}, pudiendo contribuir en teoría a su acción antidepressiva en sujetos con TB.

Efectos postsinápticos

Su efecto antimaniaco depende de mecanismos diferentes a los anticonvulsivos, ya que el mismo no se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento, sino al cabo de varias semanas. La CBZ tiene la capacidad de incrementar la acetilcolina en el estriado, disminuir el re-

cambio de dopamina, disminuir la liberación de nora-drenalina, el recambio de GABA y la actividad del AMPc, el GMPc y factores de transcripción como el CREB. También se ha descrito un efecto en la disminución de los niveles del IP₃²⁵, lo que podría ser relevante para sus efectos antimaniacos. La CBZ exhibe además otras acciones similares a las del litio como el incremento en los niveles de sustancia P, el incremento de los niveles sinápticos de serotonina y el aumento de la sensibilidad de los receptores GABA_B en el hipocampo. La importancia de estos mecanismos comunes es aún desconocida, más aún si se tiene en cuenta que otras acciones son opuestas, como la disminución de los niveles de TSH, la disminución de la sensibilidad del receptor 5-HT₂, la disminución de la actividad de la proteína Gi y un aumento en la actividad de la inositol monofosfatasa⁵⁹.

Un efecto común a todos los eutimizantes parece ser su capacidad de regular la actividad de la PKC y por tanto de genes de respuesta temprana y factores de transcripción como el AP-1. En un estudio con células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) se evaluó el impacto de la administración de algunos eutimizantes en la actividad de la AP-1 estimulada por el carbacol. El litio condujo a una reducción del 60% en la actividad de la AP-1 luego de 7 días de pretratamiento, mientras la CBZ lo hizo en un 46 %¹⁰⁴.

El efecto de la CBZ sobre la transcripción genética también puede notarse en la supresión que este estabilizador parcial ejerce sobre la expresión de proteínas Fos inducidas previamente por la administración de metanfetaminas y usadas como modelo de manía en estudios con animales¹⁰⁵.

VALPROATO SÓDICO

Efectos presinápticos

El efecto antiepiléptico y antimaniaco del valproato podría deberse en parte a cambios en el metabolismo del GABA, inhibiendo las enzimas que llevan a su catabolismo (GABA transaminasa), incrementando su liberación, disminuyendo su recambio, activando la glutamato-decarboxilasa e incrementando la densidad de los receptores GABA_B¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. La administración de valproato en ratas conduce a un incremento del 15 al 45% de GABA en cerebro¹⁰⁹. También se ha observado una disminución en la entrada de Na⁺ a la neurona por estabilización de los canales de Na⁺, un incremento en la salida del K⁺ y una inhibición de los canales de Ca⁺⁺ tipo T⁵⁹. Finalmente, al igual que lo observado con CBZ, se ha observado una importante disminución de la actividad de receptores glutamatérgicos (NMDA, AMPA, kainato) y un aumento en el metabolismo del glutamato por activación de la glutamino-sintetasa a nivel de células gliales, reduciendo su concentración. Esta acción puede contribuir también a la disminución del ingreso de Ca⁺⁺ al interior de la neurona y la consecuente activación de la PKC²⁵.

Si bien los mecanismos agudos mencionados podrían explicar la eficacia del valproato en la reducción de la

sintomatología maníaca, otros hallazgos permiten entender los efectos antidepresivos observados en algunos pacientes con depresión bipolar. La incubación de células con propiedades noradrenérgicas en un medio rico en valproato permitió observar un incremento neto en los niveles de noradrenalina en el espacio sináptico. Si bien el valproato conduce a un aumento de 3,5 veces en los niveles de recaptación de noradrenalina, el mismo produce un aumento de 16 veces en la liberación de este neurotransmisor¹¹⁰.

En cuanto a la serotonina, el valproato incrementa la neurotransmisión serotoninérgica por medio de la hiposensibilización de receptores 5-HT_{1A}, como lo demuestra un estudio de una semana de duración con 10 sujetos sanos, en el que la respuesta hipotérmica a la ipsapirona (un agonista 5-HT_{1A}) es atenuada por el valproato¹¹¹.

Efectos postsinápticos

La exposición crónica al valproato resulta en una regulación a la baja (*down-regulation*) de las isoformas y de PKC, de la MARCKS, de la GSK₃ y de genes de respuesta temprana, similar a lo observado con el tratamiento crónico con carbonato de litio^{25,46}. Al igual que el litio, la exposición de cultivos celulares al valproato en concentraciones mínimas de 0,5 mmol/l y por 7 días, resulta en una disminución significativa en la actividad de las isoformas y de la PKC a nivel de membrana (52%) y a nivel citoplasmático (35%)¹¹². Experimentos similares mostraron una regulación a la baja de MARCKS en los cultivos celulares tras la administración de valproato. Sin embargo, a diferencia del litio, esta regulación a la baja es independiente de la vía del PIP₂⁷⁶ y puede observarse con tan sólo 3 días de administración del valproato (frente a 7 días con el litio)¹¹². El mecanismo por el cual el valproato reduce la actividad de la PKC parece estar relacionado con su incorporación en los fosfolípidos de membrana que regulan la misma. La acción reguladora sobre MARCKS del valproato parece ser exclusiva, ya que no es observada en experimentos con CBZ, antipsicóticos convencionales, antidepresivos o BZD⁷⁶.

Un mecanismo adicional por el cual el valproato podría regular la vía de la PKC es el de la inhibición de la Acyl-CoA sintetasa que activa la PKC. La Acyl-CoA sintetasa transforma el AA de las membranas del retículo endoplasmático, los peroxisomas y las mitocondrias en AA-CoA, el cual luego es incorporado en la membrana celular por acción de la acyltransferasa y la PLA₂⁹⁸. Así pues, el valproato, al igual que el litio, inhibe el recambio de AA en los fosfolípidos de membrana.

Los efectos del valproato a nivel del ADN se ejercen indirectamente por medio de factores de transcripción como la familia AP-1, un grupo de proteínas dimerizadas provenientes de la unión de otros dos factores de transcripción (Fos y Jun). El AP-1 actúa sobre el dominio regulador de ciertos genes activando su transcripción. Tal es el caso de los genes con la codificación para varios neuropéptidos, neurotrofinas, receptores, otros factores

de transcripción y enzimas¹¹³. El valproato, al igual que el litio, regula la unión del AP-1 al ADN en forma dependiente de las concentraciones cerebrales y del tiempo de administración¹¹⁴. Actualmente se han identificado algunos genes sobre los que podrían estar actuando en forma indirecta el litio y el valproato, pero debe tenerse en cuenta que esto podría ser sólo la punta del iceberg, si se tiene en cuenta que el número de genes que pueden expresarse en cualquier momento en una célula es aproximadamente entre 12.000 y 15.000⁹³. Como ya se mencionó, la actividad del factor de transcripción AP-1 está determinada por la acción de la familia de las MAP cinasas. El valproato incrementa la actividad de la cascada de la Erk-MAP cinasa por medio de la activación de las proteínas intraneuronales Ras y Raf. Aunque esta acción no se ha relacionado aún directamente con el efecto antimaniaco del medicamento, podría explicar el efecto neuroprotector del valproato, ya que promueve el crecimiento de las prolongaciones dendríticas, la diferenciación, el crecimiento y la supervivencia celular¹¹⁵.

Por otro lado, el valproato, como fue descrito con el litio, inhibe la acción del GSK₃ a concentraciones terapéuticamente relevantes¹¹⁶. También se conoce que las proteínas GAP-43 y Bcl-2, involucradas igualmente en el crecimiento neuronal durante el desarrollo o la regeneración, son reguladas transcripcionalmente por la Erk-MAP cinasa¹¹⁰. Otro mecanismo que explica el incremento en la expresión de la proteína neuroprotectora bcl-2, especialmente a nivel de las capas II a IV de la corteza frontal que han sido reconocidas como áreas de conexiones importantes con estructuras subcorticales, es el incremento del factor de transcripción PEBP₂ (mecanismo también observado con el litio).

A pesar de estos hallazgos, el efecto neuroprotector del valproato necesita ser confirmado por futuros estudios. Un reporte reciente empleando la medición en los niveles de N-acetil-aspartato (NAA) por medio de la espectroscopia de resonancia magnética 1H (1H MRS por sus siglas en inglés) en pacientes bipolares eutímicos y controles muestra que aquellos pacientes tratados con litio (n = 14) tienen un significativo incremento en el NAA respecto a los controles (n = 18). Esta diferencia no fue observada, sin embargo, con el grupo de pacientes bipolares tratados con valproato (n = 11)¹¹⁷.

Si bien los efectos teratogénicos del valproato han sido relacionados con un incremento en la concentración de radicales libres, la acción inhibitoria sobre la GSK₃ podría contribuir al mismo, tal como sucede con el litio. Además, el valproato inhibe la histona deacetilasa (HDAC) en concentraciones clínicamente relevantes (0,4-0,8 mM), una enzima responsable de la ramificación axonal en el tejido nervioso en desarrollo^{40,118}. El tricosín A (TSA), un inhibidor de la HDAC, además de reducir el número de colaterales axónicas, reproduce los efectos teratogénicos del valproato¹¹⁸. La inhibición de la HDAC lleva a la desrepresión de la transcripción de genes involucrados en la regulación del ciclo celular y la diferenciación¹¹⁹.

Finalmente se han descrito otros mecanismos de acción del valproato que pueden contribuir a sus efectos

eutimizantes. Uno de ellos es la disminución en las concentraciones del factor liberador de corticotrofinas (CRF) a nivel del núcleo central de la amígdala y el núcleo paraventricular del hipotálamo. Esta propiedad también ha sido observada con las BDZ, por lo que Stout et al.¹²⁰ postulan que la acción gabaérgica podría mediar en parte las alteraciones en la actividad neuronal del CRF observada en pacientes con manía.

LAMOTRIGINA

Efectos presinápticos

Estudios *in vitro* sugieren que la lamotrigina al inhibir canales de Na⁺ dependientes de voltaje y posiblemente canales de Ca⁺⁺ activados por alto voltaje estabiliza la neurona presináptica e inhibe la liberación excesiva de glutamato y la hiperexcitabilidad neuronal¹²¹⁻¹²⁵. La lamotrigina, al modular la liberación de glutamato en el espacio sináptico, tiene propiedades *antikindling* al igual que otros anticonvulsivos al reducir el influjo de Ca⁺⁺ a la neurona¹²⁶. El efecto *antikindling* ha sido asociado al control de episodios maniacos en pacientes con TB¹²⁷.

Paradójicamente, aunque los estudios clínicos muestran un mayor potencial para la lamotrigina en pacientes con depresión bipolar, los hallazgos moleculares que puedan dar cuenta de este efecto antidepresivo son significativamente menores. Uno de ellos es la inhibición dependiente de los niveles plasmáticos de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina, tanto en plaquetas humanas en el caso de la serotonina como en sinaptosomas de ratas para los tres neurotransmisores¹²⁸. Este nivel de inhibición, aunque es inferior al observado con los antidepresivos en general, podría contribuir al efecto antidepresivo del medicamento¹²⁴. El otro consiste en la disminución de la actividad de la AC dependiente de la unión del receptor 5-HT_{1A} con la serotonina. La lamotrigina significativamente disminuye la densidad de los receptores 5-HT_{1A} corticales (50%; *p* < 001) y la actividad de la AC (*p* < 0,01)¹²⁹. Al igual que el litio, este efecto puede traducirse en un incremento en la liberación de serotonina a nivel sináptico (fig. 3).

Efectos postsinápticos

Son muy pocos los efectos que hoy día se conocen de la lamotrigina a nivel postsináptico. En estudios *in vitro* se ha demostrado que este medicamento al igual que el litio y el valproato tiene la capacidad de inhibir la GSK₃ en células de neuroblastoma humano, lo cual podría conferirle un efecto neuroprotector²⁵.

OLANZAPINA

La olanzapina actúa sobre un variado número de receptores que podrían estar involucrados en la respuesta

eutimizante observada en diferentes estudios clínicos. De tales mecanismos de acción, los más relevantes tal vez sean la acción procolinérgica y la actividad sobre los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico¹³⁰, los cuales serán descritos con mayor detalle a continuación. También se conoce que la olanzapina regula elementos asociados a la plasticidad neuronal en diversas áreas cerebrales, como son el CREB, el BDNF y otros factores de transcripción¹³¹.

Efectos presinápticos

La acción bloqueadora de la olanzapina sobre receptores 5-HT_{2A}, además de contribuir a la reducción del riesgo de aparición de síntomas extrapiramidales (SEP) por llevar al aumento en la liberación de dopamina a nivel de ganglios basales¹³², produce un incremento en los niveles de neuroaminas como la dopamina y la noradrenalina en estructuras límbicas y prefrontales^{133,134} que podría contribuir a la acción antidepresiva de este eutimizante y a la disminución del riesgo de nuevos episodios depresivos en la fase de mantenimiento. Más aún, un trabajo reciente concluye que el antagonismo sobre receptores 5-HT_{2A} no es suficiente para el aumento de las neuroaminas en corteza prefrontal y que se requiere igualmente del antagonismo sobre receptores 5-HT_{2C}¹³⁵, también antagonizados por la olanzapina¹³⁰.

La acción antagonista sobre receptores presinápticos M₂, 5-HT₃ y 5-HT₆¹³⁶ incrementa la producción y liberación de acetilcolina a nivel de corteza prefrontal e hipocampo en modelos animales *in vivo*¹³⁷⁻¹⁴⁰. El incremento en los niveles de acetilcolina podría ser responsable de la mejora del funcionamiento cognoscitivo de pacientes bipolares en tratamiento con olanzapina^{141,142}. Adicionalmente, la estimulación de receptores muscarínicos tipo M₄ podría contribuir al efecto antimaniaco de los fármacos procolinérgicos como la olanzapina¹³⁰ (fig. 3). En ratones transgénicos con alteraciones en la regulación de los receptores M₄ se observa una hiperactividad mediada por el aumento de dopamina y reforzada con la administración de dopaminérgicos¹⁴³. En su artículo de revisión, Strakowski et al.¹⁷ por medio de la espectroscopia de protones destacan la presencia de anomalías en el metabolismo de la colina a nivel de ganglios basales en pacientes bipolares. Este hallazgo parece confirmar las hipótesis de Janowski, quien en 1972 postulaba que existía un equilibrio entre el sistema colinérgico y los sistemas aminérgicos, tanto que un incremento en la actividad colinérgica se acompañaba de hipoadrenergia en correlato con la presencia de síntomas depresivos, mientras una disminución en la actividad colinérgica se acompañaba de hiperadrenergia e hiperdopaminergia, presentes en la manía. Como conclusión, Janowski propuso que la administración de medicamentos colinomiméticos podría tener un efecto antimaniaco^{18,144}. Estos hallazgos han sido confirmados recientemente en un estudio con ratas, el cual muestra que la acetilcolina actúa como un neuromodulador de-

pendiente de la actividad dopaminérgica y glutamatérgica a nivel del estriado por medio de su acción sobre receptores nicotínicos y de adenosina pre y postsinápticos^{145,146}.

Más allá de los efectos presinápticos en la liberación de acetilcolina, los efectos antimaniacos de la misma pueden estar basados en estudios que demuestran que altas concentraciones de agonistas colinérgicos (receptores muscarínicos) e histaminérgicos (receptores H₁) inhiben la recaptación de inositol y los niveles de IP₃ en la corteza cerebral de ratas¹⁴⁷.

Efectos postsinápticos

Varios estudios han reportado un aumento en la densidad de receptores D₂ en pacientes con manía psicótica, pero no en aquellos con manía sin síntomas psicóticos¹⁴⁸. Sin embargo, el bloqueo de receptores D₂, claramente aceptado como uno de los mecanismos de acción más importantes de los antipsicóticos, contribuye no sólo al control de síntomas psicóticos asociados (congruentes o no con el estado de ánimo), sino también con la reducción en los niveles de hostilidad, agitación e hiperactividad¹⁴⁹. La importancia del sistema dopaminérgico en el control de la manía se apoya además en un estudio reciente en ratas tratadas con valproato. Aquellas con ausencia de genes para el transportador de dopamina (*dopamine transporter knockdown*) presentan un tono hiperdopaminérgico y alteraciones en la respuesta inhibitoria a varios paradigmas. En lo que fue interpretado como un posible efecto antimaniaco, las ratas tratadas con valproato exhibieron una reducción en la hiperactividad y el comportamiento motor perseverativo¹⁵⁰. Aunque el mecanismo antidopaminérgico es observado también con los antipsicóticos convencionales, una de las características de la olanzapina es su selectividad regional para la acción antidopaminérgica. Varios estudios demuestran que la olanzapina actúa preferencialmente en las vías dopaminérgicas A₁₀ (mesolímbicas) con mínima acción sobre las vías dopaminérgicas A₉ (nigroestriales) o A₁₂ (hipotálamo-hipofisarias), lo que significa un menor riesgo de SEP e hiperprolactinemia^{151,152}. Además, el grado de afinidad por los receptores D₂ es moderado, lo que permite su desplazamiento por la dopamina endógena, contribuyendo aún más a su bajo riesgo de extrapiramidalismo en comparación con otros antipsicóticos como la risperidona o el haloperidol y otros convencionales¹⁵³. Este patrón de actividad sobre el sistema dopaminérgico es muy importante, ya que los pacientes con TB presentan con mayor frecuencia SEP que aquellos pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos convencionales como el haloperidol¹⁵⁴.

Prange et al.¹⁵⁵ fueron los primeros en formular la hipótesis sobre la función de la serotonina en el TB. Ellos postularon, basados en hallazgos de niveles bajos de serotonina en LCR, que un déficit en la neurotransmisión central serotoninérgica permitía la expresión de los síntomas característicos del TB, tanto en la fase maniaca como en la

depresiva, y que la diferencia entre ambas fases radicaba en los niveles centrales de catecolaminas (noradrenalina y dopamina). Este postulado ha sido corroborado por varios trabajos posteriores que demuestran una menor concentración de serotonina y una mayor de noradrenalina en análisis post mórtem de corteza frontal y parietal de individuos diagnosticados con TB en comparación con controles¹⁵⁶ y estudios en plaquetas que muestran un incremento en la sensibilidad de receptores 5-HT₂ tanto en pacientes con manía como en aquellos con depresión bipolar^{24,157,158}.

Los receptores 5-HT_{2C} postsinápticos activan la fosfolipasa C beta (PLC) por medio de la activación de proteína G tipo Gq/11, lo que se traduce en una transformación del PIP₂ en IP₃ y DAG¹⁵⁹. La olanzapina posee un fuerte efecto antagonista sobre receptores 5-HT_{2C}, lo que le permite bloquear la activación de la PLC y controlar los niveles intracelulares de Ca⁺⁺, los niveles de IP₃ y la actividad de la PKC, acciones descritas como parte del mecanismo de acción del litio y el valproato. Adicionalmente, el bloqueo de receptores 5-HT_{2C} disminuye la activación de la PLA₂, lo que contribuye a la disminución de los niveles de AA^{160,161}.

La administración de litio o valproato a ratas por espacio de 6 semanas se tradujo en una reducción significativa en el recambio de AA y de fosfatidilcolina⁹⁸. Los autores de este experimento concluyen que el litio y los anticonvulsivos ejercen en parte su acción eutimizante sobre la cascada del AA (la cual se especula que podría estar hiperfuncionante en los episodios de manía) inhibiendo la acción del AA y facilitando la del ácido decahexanoico. Las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos son llamados colectivamente eicosanoides, que si bien son conocidos por sus propiedades antiinflamatorias y antitrombolíticas, también se ha demostrado que poseen otros efectos neuroquímicos que participan en los cambios a largo plazo de la plasticidad sináptica¹⁶². Los tratamientos con antipsicóticos atípicos incrementan los niveles de AA y reducen los ácidos grasos peroxidados en pacientes con esquizofrenia¹⁶³. El estrés oxidativo puede llevar a la peroxidación neuronal, la cual se acompaña de daños irreparables en el ADN, alteraciones en el transporte membranar y en la producción de energía mitocondrial. Además también se han publicado los efectos neuroprotectores de los antipsicóticos atípicos en ratas relacionados con el incremento en los niveles de apolipoproteína D (ApoD)¹⁶⁴ que se encuentran elevados en la corteza prefrontal dorsolateral y el núcleo de pacientes con esquizofrenia y TB¹⁶⁵.

La acción antihistamínica de la olanzapina (por bloqueo de receptores H₁) puede contribuir también al efecto eutimizante de este medicamento al inhibir la cascada de activación de la PKC. La unión de la histamina con el receptor H₁ conduce a la activación de la proteína Go, la cual es responsable de la activación de la PLA₂ y del incremento en los niveles de IP₃ y de Ca⁺⁺ intracelular¹⁶⁶.

Niveles bajos de GABA han sido presentados en varios trabajos como factores que contribuyen en la aparición

de un episodio maniaco¹⁶⁷. Estudios en ratas demuestran que la olanzapina incrementa hasta en cuatro veces los niveles basales de alopregnanolona ($p=0,0172$), un potente modulador de receptores GABA_A. Este efecto de la olanzapina está mediado posiblemente por una acción serotoninérgica^{160,168}, la cual incrementa la actividad de la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que actúa sobre la progesterona para transformarla en alopregnanolona¹⁶⁹. La alopregnanolona es un neuroesteroide con propiedades ansiolíticas y anticonvulsivas que potencia la función del receptor GABA_A unas veinte veces más que las benzodiazepinas. Estudios comportamentales en animales se correlacionan con estos hallazgos moleculares al demostrar que la olanzapina posee propiedades ansiolíticas¹⁷⁰. La acción gabanérgica de la olanzapina y la clozapina produce a largo plazo una disminución de receptores GABA_A (*down-regulation*) a nivel de hipocampo, estriado y corteza temporal de ratas. Éste no es un efecto propio de los antipsicóticos, ya que no ha sido observado con haloperidol, clorpromazina o quetiapina, y sólo parcialmente con risperidona¹⁷¹⁻¹⁷⁴.

Finalmente, varios trabajos han demostrado el efecto indirecto de la clozapina y la olanzapina en la modulación del sistema glutamatérgico^{175,176}. Este sistema excitatorio sumamente complejo está implicado en funciones como la neuroplasticidad¹⁷⁷, la sinaptogénesis¹⁷⁸, el aprendizaje y la memoria¹⁷⁹⁻¹⁸², entre otras. Asimismo, el glutamato está implicado también en la producción de los síntomas psicóticos¹⁸³⁻¹⁸⁵, la discinesia tardía¹⁸⁶, la ansiedad¹⁸⁷, la epilepsia y varios otros trastornos neurológicos¹⁸⁸. Los antagonistas de receptores 5-HT_{2A}, como la olanzapina disminuyen la potenciación presináptica de las vías glutamatérgicas talamicocorticales involucradas en fenómenos alucinatorios¹⁸⁹. Pero la olanzapina, por mecanismos aún no dilucidados, también incrementa las concentraciones cerebrales de glutamato en vías corticohipocámpicas, un efecto que fue relacionado con el porcentaje de cambio de síntomas positivos y negativos en sujetos con esquizofrenia tratados previamente sin éxito con antipsicóticos convencionales¹⁷⁶. Además, algunos estudios han demostrado que la administración de olanzapina en ratas tratadas con antagonistas glutamatérgicos permite revertir las alteraciones en la inhibición prepulso, un modelo animal utilizado en la evaluación de funciones cognoscitivas como la capacidad de filtrar en forma apropiada información proveniente del exterior¹⁹⁰⁻¹⁹². En resumen, la olanzapina parece tener un efecto selectivo en el incremento de la acción glutamatérgica en vías corticohipocámpicas, inhibiendo al mismo tiempo la acción glutamatérgica de vías talamocorticales. En relación al TB, la actividad proglutamérgica a nivel hipocámpico podría ser crucial en los cambios cognoscitivos favorables observados en pacientes maniacos que reciben olanzapina, mientras la acción antiglutamatérgica cortical podría contribuir a la disminución de la excitabilidad de estructuras corticales responsables de la sintomatología afectiva. Este mecanismo tendría una estrecha relación con los mecanismos descritos para el litio, el valproato, la carbamazepina y el topiramato, pues el

glutamato tiene la capacidad de activar el sistema de segundos mensajeros que culmina con la fosforilación de la PKC, ya sea a través del influjo de Ca⁺⁺ al interior de la neurona o por medio de la activación de receptores metabotrópicos ligados a la proteína Gq¹⁹³. La acción sobre el sistema glutamatérgico también podría relacionarse con los estudios que sugieren el efecto neuroprotector del litio a nivel cortical¹⁹⁴. Un estudio reciente mostró la acción neuroprotectora de diferentes antipsicóticos en ratas con hipofunción de receptores NMDA en la corteza retrosplenica¹⁹⁵. La neuroprotección fue evaluada en términos del nivel de vacuolización neuronal (neurotoxicidad) con la dizolcipina (MK 801), un antagonista de receptores NMDA. La corteza retrosplenica ha demostrado ser esencial en el aprendizaje evitativo discriminativo y en los procesos de memoria espacial. Los diferentes antipsicóticos evaluados protegieron contra la neurotoxicidad por dizolcipina en forma dosis dependiente. El Y931 (un antipsicótico en fase experimental) y la olanzapina revelaron ser los más potentes en prevenir tal efecto. En contraste, el haloperidol y la risperidona requirieron dosis más altas que las necesarias para producir catalepsia (asociada al extrapiramidalismo) y para inhibir la hiperactividad inducida por la apomorfina (asociada al efecto antipsicótico). Este efecto no es debido a una acción directa sobre el receptor NMDA, ya que ninguno de los antipsicóticos evaluados posee tal mecanismo de acción. Se ha hipotetizado que la acción antagonista sobre receptores muscarínicos tipo 3 a nivel presináptico permite incrementar la liberación de glutamato^{196,197}.

Estudios con olanzapina han demostrado los efectos neuroprotectores de este eutimizante. Un estudio con ratas Sprague-Dawley neonatas tratadas con un antagonista glutamatérgico como fenciclidina (PCP) permitió observar que la olanzapina, después de 12 días de adminis-

tración, previno el efecto neurodegenerativo del PCP observado en las ratas controles por una reducción en la astrocitosis (asociada a mecanismos de reparación y cicatrización en SNC) y la migración de astrocitos a nivel cortical. El mismo estudio evaluó la expresión de proteínas asociadas a la neurodegeneración. El rango de Bcl-X (una proteína antiapoptótica) sobre BAX (una proteína apoptótica) fue tres veces mayor en las ratas tratadas con olanzapina que en el grupo control. Finalmente, la fragmentación nucleosomal del ADN, característica de un núcleo apoptótico, fue menor en el grupo de ratas tratadas con olanzapina¹⁹⁸ (fig. 2).

Otro estudio en células de cultivo PC12 utilizadas en estudios de diferenciación neuronal y apoptosis muestra que la olanzapina en forma dosis dependiente, incrementa la superóxido dismutasa (SOD-1), una enzima capaz de inactivar los radicales libres y disminuye la actividad del receptor de baja afinidad al factor de crecimiento neuronal (LANGF), el cual induce la muerte neuronal en ausencia del NGF¹⁹⁹.

MECANISMOS COMUNES (A MANERA DE CONCLUSIÓN)

Si bien los medicamentos utilizados en el control de los episodios maníacos y depresivos y en la prevención de las recurrencias en pacientes con TB son disímiles en cuanto al grupo terapéutico al que pertenecían antes de ser considerados como antimaniacos, eutimizantes o estabilizadores parciales del estado de ánimo (anticonvulsivos, antipsicóticos, antidepresivos unipolares, hormonas, antihipertensivos, vasodilatadores o uricosúricos), comparten ciertas acciones a nivel neuronal que se traducen en una similar respuesta terapéutica, aunque de magnitud y características variables (tabla 1).

TABLA 1. Efectos directos e indirectos de algunos eutimizantes en las vías de señalización intraneuronal (modificado de Li et al. ²⁵)

Proteína	PKA			PKB			PKC			
	Li*	DVP	OLZ*	CBZ	Li*	DVP	Li*	DVP	OLZ*	CBZ
Proteínas G	Gs, Go, Gi			Gs, Gi			Gq			
Proteínas de membrana	AC			AC			IMP			
Segundos mensajeros	AMPC			AMPC crónico			IP ₃ agudo			
Proteincinasas	PKA			PKA			PKC			
Factores de transcripción	CREB			CREB			MARCK			
							Egr-1, AP1			

Li-: litio; DVP: divalproato; OLZ: olanzapina; CBZ: carbamazepina; Gs, Gi, Gq: proteínas G; AC: adenilciclasa; PLA₂: fosfolipasa A₂; PI₃K: fosfatidilinositol 3-cinasa; IMP: inositol monofosfatasa; PLC : fosfolipasa Cb; AMPC: AMP cíclico; IP₃: inositol trifosfato; PKB: proteincinasa B o Akt; GSK₃ : glicógeno sintetasa cinasa-3 beta; PKC: proteincinasa C; MARCK: cinasa C rica en alanina miristoilada; CREB: proteína de unión que responde al AMPC; AP-1: activador de proteína-1; Egr-1: proteína de respuesta de crecimiento temprana-1. ** Down-regulation de MARCK y PKC , , y z (Waterson et al., 2002). *Para datos de olanzapina, referirse al texto.

Hallazgos similares entre estos medicamentos se presentan en mecanismos de acción inmediata como la restauración del potencial de reposo de la membrana neuronal por el litio y los anticonvulsivos debido a cambios en la permeabilidad de la membrana citoplasmática al Na^+ y al Ca^{++} . Si bien este efecto parece ser importante en el efecto anticonvulsivo del valproato y la carbamazepina y en el efecto antimigrañoso del litio, podría ser igualmente relevante en el control de los síntomas maníacos²⁰⁰. El aumento en la liberación del GABA (o de los niveles de alopregnanolona) quizá contribuya al efecto antimaniaco del valproato, el litio y la olanzapina. Esta última también se favorece del bloqueo de receptores D_2 en el sistema límbico y la liberación de acetilcolina (por mecanismos serotoninérgicos) (fig. 3).

Pero la acción antimaniaca de estos medicamentos a largo plazo y su efecto profiláctico podrían estar relacionados con cambios postsinápticos principalmente: disminución de la activación de proteínas Gs, PKC, PLA_2 y varios factores de transcripción, aunque utilizando mecanismos diferentes.

La acción anti*kindling* de los anticonvulsivos fue el primer mecanismo postsináptico en ser propuesto para dar cuenta del efecto antimaniaco de tales medicamentos. Dicha acción, como las que se han propuesto posteriormente, está mediada por la expresión de genes de respuesta temprana, factores neurotróficos y genes de respuesta tardía^{127,201}. Posteriormente, la atención se trasladó a la vía metabólica del inositol. Esta vía es crucial para entender las similitudes en el mecanismo de acción de diversos medicamentos usados en el TB ya que la activación de diferentes receptores (m_1 , m_3 , m_5 , 5-HT_2 y glutamatérgicos) inducen la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana por medio de la activación de proteínas Gq/ G_{11} , los cuales estimulan la cascada iniciada por la PLC que permiten la activación de la PKC, uno de los mayores mediadores de señales intracelulares generadas por la estimulación celular y uno de los más importantes reguladores de la plasticidad neuronal y de varias formas de aprendizaje y memoria. Las isoformas de la PKC pueden ser activadas por fosfolípidos, Ca^{++} y DAG¹¹² (fig. 1).

El litio a niveles terapéuticos inhibe la inositol monofosfatasa 1 y 2 y al igual que el valproato, la carbamazepina y la olanzapina, reducen los niveles de inositol intracelular, aunque por mecanismos diferentes^{40,61,64,161,202}. La disminución de inositol se traduce en una disminución de la actividad de la PKC. En vista del papel desempeñado por la PKC en la regulación de la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores y sobre efectos sinápticos a largo plazo, se ha postulado que una regulación a la baja (*down-regulation*) de la vía de la PKC puede ser uno de los mecanismos más importantes en el control y prevención de los síntomas maníacos. Esta hipótesis ha sido evaluada con el uso de tamoxifeno (un inhibidor de la PKC), el cual ha demostrado tener acción antimaniaca²⁰³.

Por otro lado, aunque falta explorar con mayor detalle la relevancia de la cascada del AA y su relación con la vía de la PKA, tanto el litio como el divalproato y la olanzapina reducen su tasa de recambio utilizando dife-

rentes mecanismos²⁰⁴. La olanzapina posee un fuerte efecto antagonista sobre receptores 5-HT_{2C} , lo que le permite disminuir la activación de la PLA_2 y los niveles de ácido AA^{160,161}; el litio atenúa la señalización del AA cerebral por disminución de la actividad de la PLA_2 en forma directa y el valproato disminuye la tasa de recambio del AA en un 30%, aunque sin afectar los niveles de la PLA_2 ^{98,204,205}. La acción antimaniaca de los eutimizantes podría explicarse por su impacto en la reducción de la actividad de la cascada de la AA (la cual se especula que podría estar hiperfuncionante en los episodios de manía).

La acción antidepresiva del litio, la lamotrigina, el valproato, la olanzapina y posiblemente la carbamazepina está relacionada con el incremento a nivel sináptico de diferentes neurotransmisores o neuropéptidos como la serotonina, la noradrenalina, la dopamina o la sustancia P, que luego se traduce en cambios a largo plazo como la activación de sistemas transduccionales asociados a la PKA, a nivel postsináptico. El incremento inicial de monoaminas o neuropéptidos se debe a mecanismos diversos: la lamotrigina inhibe la recaptación de monoaminas y produce una desensibilización de receptores 5-HT_{1A} presinápticos¹²⁹. El litio también produce una desensibilización de receptores 5-HT_{1A} presinápticos, pero no posee acción inhibitoria sobre la recaptación de monoaminas. A cambio de ello incrementa la liberación de serotonina y noradrenalina posiblemente por la activación de VMAT_1 y VMAT_2 ^{50,57}. La olanzapina, por su parte, también produce una elevación de dopamina y noradrenalina, aunque en forma selectiva (corteza prefrontal). Esto probablemente esté relacionado con su actividad antagonista sobre receptores 5-HT_{2A} presinápticos, cuya activación disminuye la tasa de liberación de las monoaminas y sobre receptores 5-HT_{2C} postsinápticos, los cuales inhiben la actividad de la adenilciclase y por ende de la PKA^{134,135}. Poco menos se sabe del efecto antidepresivo del valproato y la carbamazepina, pero tal vez esté relacionado con el aumento de noradrenalina y de serotonina y sustancia P, respectivamente^{59,110}.

Los eutimizantes pueden aumentar los niveles de factores neuroprotectores y neurotróficos, ayudando a prevenir el proceso neurodegenerativo de los TB y permitiendo la restauración del funcionamiento cognoscitivo y psicosocial de los pacientes. Los mecanismos moleculares y celulares que controlan la neurogénesis en el adulto aún no han sido identificados, pero varios estudios permiten sugerir la participación de varios factores neurotróficos como el BDNF, el factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF-2) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Además de esto, la activación de la cascada AMPc-CREB por acción serotoninérgica incrementa la neurogénesis en el hipocampo de adultos deprimidos^{206,207}.

El aumento del BDNF ha sido demostrado en ratas tratadas con litio¹⁹⁴. Tanto el litio como el divalproato aumentan los niveles de la proteína citoprotectora bcl-2⁹³ y de factores de transcripción como la proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc (CREB) y genes de respuesta temprana como el *c-fos*¹¹⁶.

Estudios clínicos recientes con resonancia magnética espectroscópica (RMS) muestran que el litio exhibe efectos neurotrópicos en seres humanos, apoyando los hallazgos preclínicos en ratas y otros animales. La RMS puede utilizarse para medir el nivel cerebral de NAA, un marcador de viabilidad neuronal. La administración crónica de litio a dosis terapéuticas incrementa los niveles de NAA en el cerebro humano. El incremento de los niveles de NAA se correlaciona con el aumento del volumen de la sustancia gris cerebral en pacientes bipolares tratados con litio²⁰⁸.

Al igual que el litio, un estudio con 262 sujetos esquizofrénicos en su primer episodio psicótico muestra que la olanzapina, a dosis terapéuticas y a diferencia del haloperidol, incrementó los niveles de NAA a nivel hipocámpico desde las primeras 12 semanas de tratamiento (+0,22 frente a -0,29, respectivamente). Este efecto se correlacionó directamente con la elevación de la puntuación compuesta de las pruebas neurocognoscitivas (1,21 frente a 0,49, respectivamente; $p=0,046$)²⁰⁹.

La glucógeno sintetasa cinasa-3 (GSK₃) ha sido implicada en la regulación de la fosforilación de la proteína tau, la cual ha sido asociada a procesos neurodegenerativos. La inhibición de la GSK₃ por el litio protege a la neurona de ciertos estímulos que llevan a la muerte celular⁸⁷. Tanto el litio como el valproato administrados en forma crónica incrementan los niveles de β -catenina, una proteína que es blanco de la GSK₃¹¹⁶. Desafortunadamente, la inhibición de la GSK₃ es responsable también de los efectos teratogénicos del litio y el valproato.

Por último, el litio y el valproato inhiben la p53, una proteína proapoptótica que lleva a la activación de la proteína BAX y a la muerte celular por acción de las caspasas. Además, activan la Bcl-2, una proteína antiapoptótica con efecto opuesto al de la proteína BAX^{30,110} (fig. 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Alda M. Genetic factors and treatment of mood disorders. *Bipolar Disord* 2001;3:318-24.
2. Berrettini WH. Molecular linkage studies of bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2001;3:276-83.
3. Craddock N, Dave S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:284-98.
4. Duffy A, Grof P. Psychiatric diagnoses in the context of genetic studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:270-5.
5. Escamilla MA. Population isolates: their special value for locating genes for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:299-317.
6. Plomin R. Behavioral genetics. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1991;69:165-80.
7. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder, 2.^a ed. Washington: APA, 2002.
8. Visscher PM, Yazdi MH, Jackson AD, Schalling M, Lindblad K, Yuan QP, et al. Genetic survival analysis of age-at-onset of bipolar disorder: evidence for anticipation or cohort effect in families. *Psychiatr Genet* 2001;11:129-37.

9. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000;5:578-93.
10. Baumann B, Bielau H, Krell D, et al. Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. *Psychol Med* 2002;32:93-103.
11. Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen JD, et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry* 2002;52:478-502.
12. Wood SJ, Velakoulis D, Pantelis C. Volume of parahippocampal gyrus and hippocampus in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999;175:388-9.
13. Roy PD, Zipursky RB, Saint-Cyr JA, Bury A, Langevin R, Seeman MV. Temporal horn enlargement is present in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44:418-22.
14. Drevets WC, Price JL, Simpson Jr JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-7.
15. Blumberg HP, Stern E, Martínez D, Ricketts S, de Asis J, White T, et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* 2000;48:1045-52.
16. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243-50.
17. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000;2(3 Pt 1):148-64.
18. Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972;23:632-5.
19. Wilk S, Shopsin B, Gershon S, et al. Cerebrospinal fluid levels of MHPG in affective disorders. *Nature* 1972;235:440-1.
20. Swann AC, Secunda S, Davis JM, Robins E, Hanin I, Koslow SH, Maas JW. CSF monoamine metabolites in mania. *Am J Psychiatry* 1983;140:396-400.
21. Gerner RH, Fairbanks L, Anderson GM, Young JG, Scheinin M, Linnola M, et al. CSF neurochemistry in depression, manic, and schizophrenic patients compared with that of normal controls. *Am J Psychiatry* 1984;141:1533-40.
22. Vieta E, Martínez-De-Osaba MJ, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gasto C. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med* 1999;29:971-8.
23. Akiskal H. Mood disorders. En: Kaplan HI, Sadock B, editores. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
24. Dubovsky SL, Murphy J, Thomas M, Rademacher J. Abnormal intracellular calcium ion concentration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:118-20.
25. Li X, Ketter TA, Frye MA. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *J Affect Disord* 2002;69:1-14.
26. Eastwood SL, Harrison PJ, Ebert D. Dysphoric or mixed mania [letter]. *Am J Psychiatry* 1993;150:1907.
27. Rosoklija G, Toomayan G, Ellis SP, Keilp J, Mann JJ, Latov N, et al. Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:349-56.

28. Tamayo JM. Mecanismos de traducción y transcripción de señales intraneuronales: una revisión desde la psiquiatría. *J Bras Psiquiatr* 1998;47:513-21.
29. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25:295-301.
30. 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(Suppl 1):S46-56.
31. Beasley C, Cotter D, Everall I. An investigation of the Wnt-signalling pathway in the prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Schizophr Res* 2002;58:63-7.
32. Nestler EJ, Gould E, Manji H. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry* 2002;52:503-28.
33. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, Nawa H. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2002;110:249-57.
34. Lesch KP. Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:457-74.
35. Post RM, Weiss SRB. The neurobiology of treatment-resistant mood disorders. En: Davis KL, et al., editores. *Neuropsychopharmacology - The fifth generation of progress*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, February 2002.
36. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002;4:183-94.
37. Chlan-Fourney J, Ashe P, Nylen K, Juorio AV, Li XM. Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res* 2002;954(1):11-20.
38. Zarate CA Jr, Quiroz J, Payne J, Manji HK. Modulators of the glutamatergic system: implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:35-83.
39. Tamayo Y, Zárate C, Vieta E, Tohen M. Medicamentos para los trastornos bipolares: una revisión de sus diferencias terapéuticas y farmacológicas Parte II: de la sinapsis a los genes. *Acta Esp Psiquiatr* 2004;32(Suppl 1):16-34.
40. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilizers. *Br J Psychiatry* 2001;41(Suppl):S107-19.
41. Williams RSB, Cheng L, Mudge AW, Hardwood AJ. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002;417:292-5.
42. Coyle JT, Manji HK. Getting balance: drugs for bipolar disorder share target. *Nat Med* 2002;8:557-8.
43. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994;271:918-24.
44. Keck PE Jr, Strakowski SM, Hawkins JM, Dunayevich E, Tugrul KC, Bennett JA, McElroy SL. A pilot study of rapid lithium administration in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2001;3:68-72.
45. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York, NY: Oxford University Press, 1990.
46. Calabrese JR, Bowden C. Lithium and the anticonvulsants in bipolar disorder. En: Davis KL, et al., editores. *Neuropsychopharmacology - The fifth generation of progress*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, February 2002.
47. Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, Manji HK. Neurobiology of lithium: an update. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 6):37-47.
48. Corbella B, Vieta E. Molecular targets of lithium action. *Acta Neuropsychiatrica* (en prensa).
49. Baldessarini R, Vogt, M. Release of 3H-dopamine and analogous monoamines from rat striatal tissue. *Cell Mol Neurobiol* 1988;8:205-16.
50. Treiser S, Cascio C, O'Donohue T, Thoa N, Jacobowitz D, Kellar K. Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. *Science* 1981;213:1529-31.
51. Hotta I, Yamawaki S. Possible involvement of presynaptic 5-HT autoreceptors in effect of lithium on 5-HT release in hippocampus of rat. *Neuropharmacology* 1988;27:987-92.
52. Januel D, Massot O, Poirier M-F, Olié JP, Fillion G. Interaction of lithium with 5-HT1B receptors in depressed unipolar patients treated with clomipramine and lithium versus clomipramine and placebo: preliminary results. *Psychiatry Res* 2002;111:117-24.
53. Gallager DW, Pert A, Bunney WE Jr. Haloperidol-induced presynaptic dopamine supersensitivity is blocked by chronic lithium. *Nature* 1978;273:309-12.
54. Tricklebank MD, Singh L, Jackson A, Oles RJ. Evidence that a proconvulsant action of lithium is mediated by inhibition of myo-inositol phosphatase in mouse brain. *Brain Res* 1991;558:145-8.
55. Gottesfeld Z, Ebstein BS, Samuel D. Effect of lithium on concentrations of glutamate and GABA levels in amygdala and hypothalamus of rat. *Nature* 1971;234:124-5.
56. Berrettini, WH, Nurnberger II Jr, Hare T, Gershon ES, Post RM. Plasma and CSF GABA in affective illness. *Br J Psychiatry* 1982;141:483-7.
57. Berrettini WH, Nurnberger II Jr, Hare T, Simmons-Alling S, Gershon ES. CSF GABA in euthymic manic-depressive patients and controls. *Biol Psychiatry* 1986;21:842-4.
58. Cordeiro ML, Gunderson CB, Umbach JA. Lithium ions modulate the expression of VMAT2 in rat brain. *Brain Res* 2002;935:189-94.
59. Avissar S, Schreiber G, Danon A, Belmaker RH. Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex. *Nature* 1988;331:440-2.
60. Post RM, Weiss SRB, Chuang DM. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparison with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:23S-35.
61. Mork A, Geisler A. The effects of lithium in vitro and ex vivo on adenylate cyclase in brain are exerted by distinct mechanisms. *Neuropharmacology* 1989;28:307-11.
62. Hallcher LM, Sherman WR. The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphate from bovine brain. *J Biol. Chem* 1980;255:10896-901.
63. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989;59:411-9.
64. Berridge MJ, Irvine RF. Inositol phosphates and cell signaling. *Nature* 1989;341:197-205.
65. Baraban JM. Toward a crystal-clear view of lithium's site of action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5738-9.
66. Jenkinson S, Patel N, Nahorski SR, Challiss RA. Comparative effects of lithium on the phosphoinositide cycle in rat cerebral cortex, hippocampus, and striatum. *J Neurochem* 1993;61:1082-90.
67. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8455-9.

68. Dixon JF, Los GV, Hokin LE. Lithium stimulates glutamate «release» and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation via activation of the N-methyl-D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8358-62.
69. Dixon JF, Hokin LE. The antibipolar drug valproate mimics lithium in stimulating glutamate release and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation in brain cortex slices but not accumulation of inositol monophosphates and bisphosphates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4757-60.
70. 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 USA* 1998;95:8363-8.
71. Nonaka S, Hough C J, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2642-7.
72. Kalasapudi, VD, Sheftel G, Divish MM, Papolos DF, Lachman HM. Lithium augments fos protooncogene expression in PC12 pheochromocytoma cells: implications for therapeutic action of lithium. *Brain Res* 1990;521:47-54.
73. Lenox RH, McNamara RK, Watterson JM, Watson DG. Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS): a molecular target for the therapeutic action of mood stabilizers in the brain? *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 13): 23-31.
74. Manji HK, Etcheberrigaray R, Chen G, Olds JL. Lithium decreases membrane-associated protein kinase C in hippocampus: selectivity for the alpha isozyme. *J Neurochem* 1993;61:2303-10.
75. Lenox RH, Watson DG, Patel JL, Ellis J. Chronic lithium administration alters a prominent PKC substrate in rat hippocampus. *Brain Res* 1992;570:333-40.
76. Watson DG, Watterson JM, Lenox RH. Sodium valproate down-regulates the myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) in immortalized hippocampal cells: a property of protein kinase C-mediated mood stabilizers. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:307-16.
77. Roberson MS, Ban M, Zhang T, Mulvaney JM. Role of the cyclic AMP response element binding complex and activation of mitogen-activated protein kinases in synergistic activation of the glycoprotein hormone alpha subunit gene by epidermal growth factor and forskolin. *Mol Cell Biol* 2000;20:3331-44.
78. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuan DM. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002;43:1173-9.
79. Hellweg R, Lang UE, Nagel M, Baumgartner A. Subchronic treatment with lithium increases nerve growth factor content in distinct brain regions of adult rats. *Mol Psychiatry* 2002;7:604-8.
80. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:720-5.
81. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 2002;31:1655-7.
82. Li X, Bijur GN, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3, mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disord* 2002;4:137-44.
83. Hetman M, Cavanaugh JE, Kimelman D, Xia Z. Role of glycogen synthase kinase-3 in neuronal apoptosis induced by trophic withdrawal. *J Neurosci* 2000;20:2567-74.
84. Goold RG, Oween R, Gordon-Weeks PR. Glycogen synthase kinase-3 phosphorylation of microtubule-associated protein 1B regulates the stability of microtubules in growth cones. *J Cell Sci* 1999;112:3373-84.
85. Willert K, Shibamoto S, Nusse R. Wnt-induced dephosphorylation of axin releases beta-catenin from the axin complex. *Genes Dev* 1999;13:1768-73.
86. Hong M, Chen DC, Klein PS, Lee VM. Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 1997;272:25326-32.
87. Jope RS. A bimodal model of the mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 1999;4:21-5.
88. Lovestone S, Davis DR, Webster MT, Kaech S, Brion JP, Matus A, Anderton BH. Lithium reduces tau phosphorylation: effects in living cells and in neurons at therapeutic concentrations. *Biol Psychiatry* 1999;45:995-1003.
89. Miller JR, Hocking AM, Brown JD, Moon RT. Mechanism and function of signal transduction by the Wnt/ -catenin and Wnt/Ca²⁺ pathways. *Oncogene* 1999;18:310-22.
90. Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev* 2000;14:1837-51.
91. Burden SJ. Wnts as retrograde signals for axon and growth cone differentiation. *Cell* 2000;100:495-7.
92. Adams DJ, Takeda K, Umbach JA. Inhibitors of calcium buffering depress evoked transmitter release at the squid giant synapse. *J Physiol* 1985;369:145-59.
93. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000;48:740-54.
94. Chen RW, Chuang DM. Long-term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem* 1999;274:6039-42.
95. Lu R, Song L, Jope RS. Lithium attenuates p53 levels in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neuroreport* 1999;10:1123-5.
96. Brash AR. Arachidonic acid as a bioactive molecule. *J Clin Invest* 2001;107:1339-45.
97. Ketterer MW, Brymer J, Rhoads K, Kraft P, Lovallo WR. Is aspirin, as used for antithrombosis, an emotion-modulating agent? *J Psychosom Res* 1996;40:53-8.
98. Rapoport SI, Bosetti F. Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:592-6.
99. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-12.
100. Post RM. Time course of clinical effects of carbamazepine: implications for mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1988;49(Suppl 4):35-46.
101. Tallman JF, Paul SM, Skolnick P, Gallager DW. Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepine. *Science* 1980;207:274-81.
102. Fernstrom JD. Role of precursor availability in control on monoamine synthesis in brain. *Physiol Rev* 1983;63:484-546.
103. Elphick M, Yang JD, Cowen PJ. Effects of carbamazepine on dopamine and serotonin-mediated neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:135-40.
104. Pacheco MA, Jope RS. Modulation of carbachol-stimulated AP-1 DNA binding activity by therapeutic agents for bipolar disorder in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;72:138-46.

105. Lee Y, Hamamura T, Ohashi K, Miki M, Fujiwara Y, Kuroda S. Carbamazepine suppresses methamphetamine-induced Fos expression in a regionally specific manner in the rat brain. Possible neural substrates responsible for antimanic effects of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:530-7.
106. Lerer B. Alternative therapies for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:307-16.
107. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HE, Hudson JI. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:275-9.
108. Loscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 1999;58:31-59.
109. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int* 2000;37:103-10.
110. Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Gutkind JS, Manji HK, Chen G. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001;276:31674-83.
111. Shiah IS, Yatham LN, Lam RW, Zis AP. Effects of divalproex sodium on 5-HT_{1A} receptor function in healthy human males: hypothermic, hormonal, and behavioural responses to ipsapirone. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:382-90.
112. 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.
113. Hughes P, Dragunow M. Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. *Pharmacol Rev* 1995;47:133-78.
114. Yuan PX, Chen G, Huang LD, Manji HK. Lithium stimulates gene expression through the AP-1 transcription factor pathway. *Brain Res Mol Brain Res* 1998;58:225-30.
115. Finkbeiner S. Calcium regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:394-401.
116. Chen B, Wang JF, Hill BC, Young LT. Lithium and valproate differentially regulate brain regional expression of phosphorylated CREB and c-Fos. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;70:45-53.
117. Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC. Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:73-9.
118. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 2001;276:36734-41.
119. Van Lint C, Emiliani S, Verdin E. The expression of a small fraction of cellular genes is changed in response to histone hyperacetylation. *Gene Expr* 1996;5:245-53.
120. Stout SC, Owens MJ, Lindsey KP, Knight DL, Nemeroff CB. Effects of sodium valproate on corticotropin-releasing factor systems in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:623-4. Comment in *Neuropsychopharmacology* 2002;26:411-4.
121. Von Wegerer J, Hesslinger B, Berger M, Walden J. A calcium antagonistic effect of the new antiepileptic drug lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:77-81.
122. Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998;38:119-30.
123. Grunze H, von Wegerer J, Greene RW, Walden J. Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. *Neuropsychobiology* 1998;38:131-8.
124. Hurley SC. Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Ann Pharmacother* 2002;36:860-73.
125. Farber NB, Jiang XP, Heinkel C, Nemmers B. Antiepileptic drugs and agents that inhibit voltage-gated sodium channels prevent NMDA antagonist neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2002;7:726-33.
126. Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:185-9.
127. Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? *Epilepsy Res* 2002;50:203-19.
128. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998;358:19-24.
129. Vinod KY, Subhash MN. Lamotrigine induced selective changes in 5-HT_{1A} receptor mediated response in rat brain. *Neurochem Int* 2002;40:315-9.
130. Bymaster FP, Felder CC. Role of the cholinergic muscarinic system in bipolar disorder and related mechanism of action of antipsychotic agents. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 1):S57-63.
131. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 1):S29-34.
132. Nyberg S, Nakashima Y, Nordstrom AL, Halldin C, Farde L. Positron emission tomography of in-vivo binding characteristics of atypical antipsychotic drugs. Review of D2 and 5-HT₂ receptor occupancy studies and clinical response. *Br J Psychiatry* 1996(Suppl):40-4.
133. Li XM, Perry KW, Wong DT, Bymaster FP. Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136:153-61.
134. Szabo ST, Blier P. Effects of serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) reuptake inhibition plus 5-HT_{2A} receptor antagonism on the firing activity of norepinephrine neurons. *J Pharmacol Experimental Ther* 2002;302:983-91.
135. Bonaccorso S, Meltzer HY, Li Z, Dai J, Alboszta AR, Ichikawa J. SR46349-B, a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist, potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:430-41.
136. Bymaster FP, Falcone JE, Bauzon D, Kennedy JS, Schenck K, DeLapp NW, Cohen ML. Potent antagonism of 5-HT(3) and 5-HT(6) receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol* 2001;430:341-9.
137. Meltzer HY, O'Laughlin IA. *In vivo* microdialysis: single dose comparisons on acetylcholine release in mesial prefrontal cortex. Presented at SFN 29th Annual Meeting, Oct 23-28, 1999, Miami Beach, Florida.
138. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Laurabaquio MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999;46:141-3.
139. Kennedy JS, Bymaster FP, Schuh L, Calligaro DO, Nomikos G, Felder CC, et al. A current review of olanzapine's safety in the geriatric patient: from pre-clinical pharmacology to clinical data. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(Suppl 1):S33-61.
140. Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nu-

- cleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:325-39.
141. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-9.
 142. Shi L, Namjoshi MA, Zhang F, Gandhi G, Edgell ET, Tohen M, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:227-37.
 143. Gomeza J, Shannon H, Kostenis E, Felder C, Zhang L, Brodtkin J, et al. Pronounced pharmacologic deficits in M₂ muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1692-7. Comment in: *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:12222-3.
 144. Janowsky DS, Overstreet DH. Acetylcholine. En: Goodnick PJ, editor. *Mania: clinical and research perspectives*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1998; p. 119-34.
 145. Windels F, Kiyatkin EA. Modulatory action of acetylcholine on striatal neurons: microiontophoretic study in awake, unrestrained rats. *Eur J Neurosci* 2003;17: 613.
 146. Bennett HJ, White TD, Semba K. Activation of cholinergic and adrenergic receptors increases the concentration of extracellular adenosine in the cerebral cortex of unanesthetized rat. *Neuroscience* 2003;117:119-27.
 147. Batty IH, Michie A, Fennel M, Downes CP. The characteristics, capacity and receptor regulation of inositol uptake in 1321N1 astrocytoma cells. *Biochem J* 1993;294(Pt 1):49-55.
 148. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Shiah IS, Lane C, Stoessel AJ, et al. PET study of the effects of valproate on dopamine D₂ receptors in neuroleptic- and mood-stabilizer-naive patients with nonpsychotic mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1718-23.
 149. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997;15:335-40.
 150. Ralph-Williams RJ, Paulus MP, Zhuang X, Hen R, Geyer MA. Valproate attenuates hyperactive and perseverative behaviors in mutant mice with a dysregulated dopamine system. *Biol Psychiatry* 2003;53:352-9.
 151. Skarsfeldt T. Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995;281:289-94.
 152. Stockton ME, Rasmussen K. Olanzapine, a novel atypical antipsychotic, reverses d-amphetamine-induced inhibition of midbrain dopamine cells. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:50-6.
 153. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998;3:123-34.
 154. Cavazzoni P, Berg PH, Baker RW, Millikan M, Evans AR, Wei H, Tohen M. Increased rates of EPS in mood disorders: myth or reality? Presented as a poster at the XII World Congress of Psychiatry (WPA), Yokohama, Japan, Aug 24-29, 2002.
 155. Prange AJ, Wilson IC, Lynn CW, Alltop LB, Stilkeleather RA, Raleigh RN. L-tryptophan in mania: contribution to a permissive hypothesis of affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:56-62.
 156. Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, Shannak K, Hornykeiwicz O. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994; 35:121-7.
 157. McAdams C, Leonard BE. Changes in platelet aggregation responses to collagen and 5-hydroxytryptamine in depressed, schizophrenic and manic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;7:81-5.
 158. Okamoto Y, Kagaya A, Shinno H, Motohashi N, Yamawaki S. Serotonin-induced platelet calcium mobilization is enhanced in mania. *Life Sci* 1994;56:327-32.
 159. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collins-Worth G, Gettys TW, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther* 2001;92:179-212.
 160. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:87-96.
 161. Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, Falcone JF, Eckols K, Truex LL, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine D₁, serotonin₂, muscarinic, histamine H₁ and alpha 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophr Res* 1999;37:107-22.
 162. Wainwright PE, Xing HC, Mutsaers L, McCutcheon D, Kyle D. Arachidonic acid offsets the effects on mouse brain and behavior of a diet with a low (n-6):(n-3) ratio and very high levels of docosahexaenoic acid. *J Nutr* 1997;127:184-93.
 163. Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF, et al. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2003;53:56-64.
 164. Mahadik SP, Khan MM, Evans DR, Parikh VV. Elevated plasma level of apolipoprotein D in schizophrenia and its treatment and outcome. *Schizophr Res* 2002;58:55-62.
 165. Thomas EA, Dean B, Scarr E, Copolov D, Sutcliffe JG. Differences in neuroanatomical sites of apoD elevation discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2003;8:167-75.
 166. Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience* 2002;111:815-35.
 167. Shiah IS, Yatham LN. GABA function in mood disorders: an update and critical review. *Life Sci* 1998;63:1289-303.
 168. Meyer DK, Holland A, Lais A, Szabo B. Effects of p-chloroamphetamine on release of [3H]gamma-amino-butyric acid from slices of rat caudate-putamen. *Eur J Pharmacol* 1991;196:189-95.
 169. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13512-7.
 170. Marx CE, Duncan GE, Gilmore JH, Lieberman JA, Morrow AL. Olanzapine increases allopregnanolone in the rat cerebral cortex. *Biol Psychiatry* 2000;47:1000-4.
 171. Shirakawa O, Tamminga CA. Basal ganglia GABA_A and dopamine D₁ binding site correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rat. *Exp Neurol* 1994;127:62-9.
 172. Farnbach-Pralong D, Bradbury R, Copolov D, Dean B. Clozapine and olanzapine treatment decreases rat cortical and limbic GABA(A) receptors. *Eur J Pharmacol* 1998;349:R7-8.
 173. Dean B, Hussain T, Scarr E, Pavey G, Copolov DL. Extended treatment with typical and atypical antipsychotic drugs differential effects on the densities of dopamine D₂-like and GABA_A receptors in rat striatum. *Life Sci* 2001;69:1257-68.
 174. Yokota K, Tatebayashi H, Matsuo T, Shoge T, Motomura H, Matsuno T, et al. The effects of neuroleptics on the GABA-induced Cl⁻ current in rat dorsal root ganglion neu-

- rons: differences between some neuroleptics. *Br J Pharmacol* 2002;135:1547-55.
175. Long C, Yang CR. Time course of the clozapine enhancement of the evoked excitatory postsynaptic potentials (EPSP) in the presence of bicuculline. *J Neurophysiol* 2002;87:2324-36.
 176. Goff DC, Hennen J, Lyoo IK, Tsai G, Wald LL, Evins AE, et al. Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:493-7.
 177. Fink CC, Meyer T. Molecular mechanisms of CaMKII activation in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:293-9.
 178. Fong DK, Rao A, Crump FT, Craig AM. Rapid synaptic remodeling by protein kinase C: reciprocal translocation of NMDA receptors and calcium/calmodulin-dependent kinase II. *J Neurosci* 2002;22:2153-64.
 179. Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1998;1:318-23.
 180. Abe K. Modulation of hippocampal long-term potentiation by the amygdala: a synaptic mechanism linking emotion and memory. *Jpn J Pharmacol* 2001;86:18-22.
 181. Noda A, Noda Y, Kamei H, Ichihara K, Mamiya T, Nagai T, et al. Phencyclidine impairs latent learning in mice: interaction between glutamatergic systems and sigma(1) receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:451-60.
 182. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:453-62.
 183. Duncan GE, Sheitman BB, Lieberman JA. An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29:250-64.
 184. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:302-12.
 185. Balla A, Koneru R, Smiley J, Sershen H, Javitt DC. Continuous phencyclidine treatment induces schizophrenia-like hyperreactivity of striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:157-64.
 186. Tsai G, Goff DC, Chang RW, Flood J, Baer L, Coyle JT. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1207-13.
 187. Schoepp DD. Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:12-20.
 188. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr* 2000;130(4S Suppl):1007S-15.
 189. Marek GJ, Wright RA, Schoepp DD, Monn JA, Aghajanian GK. Physiological antagonism between 5-hydroxytryptamine(2A) and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:76-87.
 190. Bakshi VP, Geyer MA. Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;122:198-201.
 191. Bakshi VP, Geyer MA. Alpha-1-adrenergic receptors mediate sensorimotor gating deficits produced by intracerebral dizocilpine administration in rats. *Neuroscience* 1999;92:113-21.
 192. Le Pen G, Moreau JL. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:1-11.
 193. De Blasi A, Conn PJ, Pin J, Nicoletti F. Molecular determinants of metabotropic glutamate receptor signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:114-20.
 194. Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;158:100-6.
 195. Morimoto T, Hashimoto K, Yasumatsu H, Tanaka H, Fujimura M, Kuriyama M, et al. Neuropharmacological profile of a novel potential atypical antipsychotic drug Y-931 (8-fluoro-12-(4-methylpiperazin-1-yl)-6H-[1]benzothieno[2,3-b][1,5] benzodiazepine maleate). *Neuropsychopharmacology* 2002;26:456-67.
 196. Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science* 1991;254:1515-8.
 197. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psych Res* 1999;33:523-33.
 198. Wang C. Olanzapine pretreatment blocks neurodegenerative effects of perinatal PCP administration: upregulation of NMDA receptors. *Neuroscience* 2001;107:535.
 199. Li XM. Olanzapine: effects on superoxide dismutase and low affinity nerve growth factor. *J Neurosci Res* 1999;56:72.
 200. Thiruvengadam A. Effect of lithium and sodium valproate ions on resting membrane potentials in neurons: an hypothesis. *J Affect Disord* 2001;65:95-9.
 201. Stoll AL, Severus WE. Mood stabilizers: shared mechanisms of action at postsynaptic signal-transduction and kindling processes. *Harv Rev Psychiatry* 1996;4:77-89.
 202. Agam G, Shamir A, Shaltiel G, Greenberg ML. Myo-inositol-1-phosphate (MIP) synthase: a possible new target for antipsychotic drugs. *Bipolar Disord* 2002;4(Suppl 1):15-20.
 203. Bechuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S, Murphy J, Hasanat K, Manji HK. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:95-7.
 204. Chang MC, Contreras MA, Rosenberger TA, Rintala JJ, Bell JM, Rapoport SI. Chronic valproate treatment decreases the in vivo turnover of arachidonic acid in brain phospholipids: a possible common effect of mood stabilizers. *J Neurochem* 2001;77:796-803.
 205. Rintala J, Seeman R, Chandrasekaran K, Rosenberger TA, Chang L, Contreras MA, et al. 85 kDa cytosolic phospholipase A2 is a target for chronic lithium in rat brain. *Neuroreport* 1999;10:3887-90.
 206. Tamayo JM. Mecanismo de acción de los antidepresivos: una mirada histórica. *Rev Col Psiquiatria* 1997;26:127-41.
 207. Murray F, Jay MT, Hutson PH. The effects of chronic antidepressant administration on Bcl-2 protein expression in rat brain. *Dev Brain Res* 2002;134(1-2):A40.
 208. Moore GJ, Bechuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000;48:1-8.
 209. Lieberman JA, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, McEvoy J, et al., and the HGDH Research Group. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of first episode psychosis. Presented at Latin America Regional Neuroscience Conference. Miami, March 2002.