



Artículo de Revisión

Neurogénesis cerebral, socialización del miedo y farmacología implicada en el trastorno de estrés postraumático: evidencia de investigación en animales y humanos

Brain neurogenesis, fear socialization and pharmacology of posttraumatic stress disorder: evidence from animal and human research

Mora-Gallegos, Andrea*; Obando-Taylor, José; Morales-Fallas, Jimena; Vargas San Gil, Mónica

Neuroscience Research Center, University of Costa Rica; San José, Costa Rica

Recibido: 06 de marzo de 2019

Aceptado: 13 de agosto de 2019

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/24/24.html

Resumen

A pesar de que cualquier individuo está expuesto a eventos traumáticos, solo algunos llegan a desarrollar el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Este trastorno afecta diferentes ámbitos, volviéndose incapacitante a nivel personal, social, laboral y fisiológico. Aunque se desconocen las causas que llevan a la adquisición del TEPT y a su mantenimiento o superación, se han planteado algunas hipótesis biológicas que podrían explicar la predisposición de una persona a desarrollar el trastorno (por ej: neurogénesis), o por otro lado, plantear hipótesis sobre la importancia del apoyo social, la comunicación de emociones y tratamientos farmacológicos implementados en el tratamiento del TEPT y la extinción de los síntomas relacionados con el miedo para favorecer la superación del trauma. En el presente artículo se expone el resultado de una revisión de la evidencia que surge a partir de investigaciones con modelos animales, así como de estudios clínicos que abordan este trastorno desde diferentes perspectivas.

Palabras clave: TEPT, neurogénesis, vocalizaciones ultrasónicas, farmacología, extinción, apoyo social.

Abstract

Even though anyone can be exposed to traumatic events, only some people develop posttraumatic stress disorder (PTSD). This disorder can affect in a variety of ways and become a problem at physiological, personal, social and occupational levels, among others. Although the causes that lead to the development, maintenance and/or overcoming of PTSD are unknown, some biological hypotheses have been proposed that could potentially explain an individual's predisposition to develop the disorder (e.g.: neurogenesis). On the other hand, there are many studies that address the importance of social support, the communication of emotional states and the use of pharmacotherapy in PTSD treatment, in order to extinguish fear-related symptoms with the main objective of eventually overcoming the trauma. The present article exposes a review of the available evidence originated from research in animal models, as well as clinical studies that approach this disorder from different perspectives.

Keywords: PTSD, neurogenesis, ultrasonic vocalizations, pharmacology, extinction, social support.

* Correspondencia: Andrea Mora-Gallegos. Ciudad Universitaria "Rodrigo Facio", San Pedro, Montes de Oca; San José, Costa Rica. C.P. 11501-2060, Tel: +506 2511-8256. E-mail: andreamorag@gmail.com

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



I. Introducción

A pesar de que una gran cantidad de personas están expuestas a eventos traumáticos a lo largo de la vida, solo algunas de ellas llegan a padecer el trastorno de estrés posttraumático (TEPT).¹ El TEPT es una condición crónica que afecta la calidad de vida de un individuo e interfiere en diversos ámbitos como la productividad en el trabajo y las interacciones sociales. Cuando este u otro tipo de trastornos se presentan desde etapas tempranas de la vida pueden afectar el desarrollo personal y social a largo plazo.²

En un estudio realizado en el 2005³ que consideró una muestra de 9282 personas estadounidenses mayores de 18 años, se reporta que los trastornos de ansiedad tienen una prevalencia del 28.8% y que el TEPT es uno de los desórdenes psiquiátricos más comunes. Según este estudio, más del 30% del presupuesto que se destina para enfermedades mentales, es para este tipo de trastornos, con un costo de 45 billones de dólares anuales. Sin embargo, en investigaciones más recientes estas cifras podrían variar debido a que el TEPT había sido catalogado como un desorden de ansiedad hasta la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM, por sus siglas en inglés), pero fue modificado en el DSM-V, pasando a formar parte de la categoría “trastornos relacionados con traumas y factores de estrés”.⁴

Desde que el TEPT fue incluido en el DSM-III en 1980 de manera formal⁵ investigadores de diferentes disciplinas han intentado estudiarlo desde sus aspectos psicológicos hasta los correlatos cerebrales. Actualmente, según el DSM-V, el TEPT se define como la exposición directa o indirecta de la persona a un evento traumático, la re-experimentación del evento traumático a través de memorias intrusivas, pesadillas, visiones retrospectivas (flashbacks), angustia y reactividad física ante recordatorios asociados al trauma, pensamientos negativos (vergüenza de sí mismo u otros por la causa del trauma, disminución del interés en diferentes actividades, sensación de aislamiento) así como hipervigilancia, sobresalto, dificultades de concentración y para conciliar el sueño, entre otros.⁴ Algunos pacientes reportan

también una sobregeneralización de respuestas de miedo ante estímulos emocionales; por ejemplo, personas que reaccionan ante un estímulo o estímulos similares a aquellos presentes en el evento traumático y que aparecen en otro contexto y/o de manera aislada.²

Por lo tanto, debido a la afección psicológica, fisiológica y social que acarrea este trastorno, uno de los aspectos más relevantes relacionados con su superación es compartir las experiencias emocionales, la ansiedad, el estrés, la sensación de aislamiento y soledad que generan los síntomas. Por eso, la pronta recuperación del trauma está altamente correlacionada con un apoyo social apropiado.⁶

En ese sentido, la socialización del miedo cuenta con diferentes aristas, desde el aspecto paliativo y beneficioso del apoyo social, hasta la adquisición del aprendizaje del miedo a través de la experiencia de otros. Por ejemplo, una persona puede experimentar miedo al ser asaltado, al observar a otros en esta situación o bien, cuando otros relatan anécdotas intimidantes sobre un crimen o una situación de abuso, entre otros.⁴ Esto significa que podemos aprender a experimentar el miedo a través de los demás, pero también podemos aprender señales de seguridad a través de experiencias directas y/o por transmisión social.⁷ Estudios recientes en seres humanos han brindado evidencia de que existe un aprendizaje disfuncional sobre señales de seguridad en pacientes con TEPT, lo cual se relaciona con uno de los principales síntomas de este padecimiento: respuestas exageradas y persistentes del miedo relacionadas con el evento traumático y la inhabilidad de reducir esas respuestas de miedo a pesar de la presencia de señales que indiquen seguridad.^{8,9} Entonces, aprender a inhibir el miedo previene experimentar respuestas emocionales exacerbadas (patológicas), por lo que se considera un aspecto crítico en la supervivencia, el bienestar y la calidad de vida.^{9,10} Por lo tanto, el contacto social no solamente tiene relevancia en la superación de este y otros tipos de trastornos, sino también en el aprendizaje que se puede obtener mediante la experiencia de los demás. En este sentido, el estudio de estados afectivos negativos y positivos en humanos y otras especies (por ejemplo, roedores) puede aportar

evidencia para el entendimiento de las emociones y el estudio de desórdenes psiquiátricos.¹¹

Por otro lado, además del apoyo social y la transmisión del miedo, existen tratamientos farmacológicos, los cuales han sido aplicados en seres humanos e investigados ampliamente en modelos animales en roedores. En este trabajo, se pretende brindar un panorama general acerca de estos elementos mencionados y el estado actual de la investigación tanto en la adquisición como en el tratamiento del TEPT, la disminución de los síntomas y/o la extinción de los mismos.

2. TEPT: hipocampo y neurogénesis

Una de las hipótesis planteadas en relación con la adquisición, el mantenimiento y la extinción del TEPT es la presencia de una disfunción en el hipocampo, principalmente en el giro dentado, afectando la codificación de la memoria. En este punto, la neurogénesis juega un rol fundamental en lo que se ha denominado la “separación de patrones”, refiriéndose a la distinción entre diferentes contextos y situaciones y su codificación a nivel cerebral.^{2,12} A continuación se intentará desarrollar los fundamentos de dicha hipótesis.

Cuando se habla del miedo excesivo que presentan pacientes con TEPT, este puede deberse a diversos factores; como por ejemplo, a una falta de habilidad para suprimir el miedo en presencia de señales que indiquen que algo no es peligroso (señales de seguridad), una respuesta de miedo incrementada ante señales novedosas (sensibilización) o un déficit en la extinción de las señales aversivas. Otra posibilidad es que existan daños en otros mecanismos cerebrales que ayudan a codificar diferencialmente entre pistas, eventos, señales o contextos similares.² A este proceso de diferenciación se le llama “separación de patrones”, considerado esencial para la codificación exitosa de diferentes memorias de experiencias similares. Por lo tanto, un fallo en la separación de patrones daña la habilidad de distinguir entre distintas señales sensoriales de entrada y por lo tanto, se agrupan múltiples contextos o estímulos aun cuando son distintos. Estas respuestas maladaptativas pueden contribuir a la generalización de experiencias nuevas e

inocuas con previos eventos aversivos en individuos con TEPT.² Esta separación se considera un proceso activo, que separa señales sensoriales de entrada similares y que ocurre en el hipocampo, particularmente en el giro dentado, como se mencionó al inicio de este apartado. Esta región facilita la separación de patrones gracias a sus propiedades anatómicas y a las conexiones con otras regiones del hipocampo, ya que posee alrededor de cinco a diez veces más neuronas que su principal fuente de aferencias (la corteza entorrinal);¹³ además posee la característica importante de ser uno de los lugares donde se ha logrado evidenciar que se da la neurogénesis.^{2,13}

En el cerebro adulto de los mamíferos, hay dos regiones en las que se presenta la neurogénesis, la zona subventricular del ventrículo lateral y la subgranular del giro dentado),^{2,13} las cuales serán la base para explicar la relación entre neurogénesis y el desarrollo del TEPT. Las neuronas nacidas en el giro dentado se diferenciarán e integrarán en los circuitos neuronales locales de las células granulosas de esta región.¹³ En este sentido, y dada la importancia del hipocampo en la formación de la memoria, por ejemplo episódica y espacial, y por sus interacciones con estructuras cerebrales asociadas con la emoción, es que han surgido preguntas acerca de si las neuronas nuevas en circuitos existentes en el hipocampo influyen también en el comportamiento asociado con esta región, y si lo hacen, cómo se da esta influencia.^{13,14}

Las neuronas nuevas toman alrededor de dos meses para llegar a ser “neuronas maduras” incorporadas al circuito funcional del hipocampo. A las dos semanas comienzan a visualizarse las primeras arborizaciones, aún sin espinas dendríticas y con aferentes GABAérgicas. Después de dos semanas y media comienzan a presentarse las espinas dendríticas, indicando el inicio de las aferencias provenientes de la corteza entorrinal. Sin embargo, aún no se observan las densidades que presentan las neuronas maduras. A los dos meses, ya poseen

arborizaciones y una electrofisiología similar a la de las neuronas maduras.¹⁵

En el proceso de maduración de las neuronas nuevas, GABA (un neurotransmisor típicamente inhibitorio) funciona como un excitatorio (principalmente entre las primeras dos semanas y dos semanas y media), pero comienza a adquirir su efecto inhibitorio natural conforme pasa el tiempo, de forma paralela al establecimiento de las sinapsis glutamatérgicas.¹⁵ Aunque no se sabe cuándo o cómo estas neuronas comienzan a influenciar neuronas piramidales de CA3, se sabe que forman conexiones de fibras musgosas en CA3 temprano en el desarrollo y exhiben potenciales de acción alrededor de las tres semanas. Además, estas neuronas nuevas presentan algunas características, por ejemplo, tienen umbrales de excitación menores y niveles incrementados de potenciación a largo plazo (PLP) comparados con células granulares maduras.^{12,15} Ahora bien, el hipocampo necesita conexiones ortogonales para favorecer la separación de patrones, y se ha sugerido que la forma en la que el giro dentado envía sus proyecciones, guía la forma en la que responderá CA3 a sus aferencias provenientes de la corteza entorrinal y de aferencias recurrentes. Por lo tanto, la inclusión de nuevas neuronas puede tener efectos opuestos en la separación de patrones, ya que estas neuronas, al ser más fácilmente excitables que las maduras, pueden proveer un código de diferenciación desproporcionado en el giro dentado. Esto podría considerarse un problema si resultara en un incremento en el solapamiento de códigos de distintos eventos^{2,12,15} lo cual se podría asociar con el efecto de generalización de estímulos presente en el TEPT.

El proceso de codificación de memorias puede llevar a resultados distintos dependiendo de si se da con o sin neurogénesis.¹⁵ En condiciones normales sin neurogénesis, en un proceso de codificación de memorias, cuando ocurre un evento, se da la activación de neuronas maduras del giro dentado que activan células piramidales de

CA3. En un evento posterior, las células granulares del giro dentado proyectarán entonces a CA3 formando un nuevo patrón de activación en esa región, lo que generará que dos eventos sean codificados independientemente uno del otro. En condiciones en las que se da la neurogénesis (con neuronas que responden más fácilmente), puede darse una codificación correcta o una codificación incorrecta. Una codificación incorrecta se puede presentar cuando el giro dentado responde ante un nuevo evento en el que se incorporan neuronas jóvenes nuevas. En un evento posterior, si este ocurre próximo al anterior, esas neuronas serán incorporadas en la codificación en CA3 y como resultado, los patrones generados en CA3 no serán independientes como en el caso anterior, sino que se solaparán, porque cada patrón incluye las células piramidales activadas por las células nuevas. Ahora bien, esto significa un problema únicamente cuando los eventos se presentan de manera cercana en el tiempo, pero no cuando son eventos distantes. En este caso, cuando un evento inicial ocurre y se da la neurogénesis, esas neuronas morirán o sobrevivirán para incorporarse a diferentes circuitos. Por lo tanto, cuando se da un evento posteriormente y se da la neurogénesis, esas neuronas codificarán otros eventos sin intervención del anterior, por lo que esos eventos que ocurren de manera distante uno de otro (más de una semana), tendrán menos solapamiento que los eventos que ocurren de manera cercana.^{2,12,15}

La función del giro dentado en la separación de patrones en el comportamiento se ha documentado utilizando la ablación y técnicas de manipulación genética en roedores.^{2,15} Lesiones del giro dentado han tenido como consecuencia déficits en tareas espaciales donde existen pistas distales similares que se traslapan o donde ciertas claves contextuales son altamente similares. En este tipo de tareas se le enseña a las ratas a encontrar comida en ciertos lugares y después ubicar el lugar correcto desde diferentes distancias. Ratas lesionadas en el

giro dentado no pueden discriminar entre dos opciones donde dos objetos estén espacialmente cerca, sin embargo, el desempeño mejora cuando la distancia entre los objetos incrementa.² En seres humanos, por ejemplo, memorias cercanas pueden permanecer asociadas unas con otras y ser recordadas así posteriormente en la vida. Una persona podría no recordar una fecha exacta de alguna memoria, pero podría utilizar memorias cercanas para dar aproximaciones a la fecha correcta.¹⁵

3. Socialización del miedo: evidencia en modelos animales

Uno de los métodos para estudiar el efecto de la presencia de otros cuando se experimenta miedo en roedores es a través del estudio de una audiencia (presencia de otros animales de la misma especie, en este caso, otros roedores) y de la importancia de las vocalizaciones emitidas en estas situaciones^{16,17} como una forma de comunicación. A continuación, se expondrá la forma en la que se realiza el aprendizaje asociativo del miedo en roedores, con el fin de relacionarlo con el efecto de la socialización del mismo.

El TEPT frecuentemente se ha conceptualizado como un trastorno enmarcado en el condicionamiento al miedo pavloviano (CM) debido a la asociación implícita entre los estímulos presentes cuando un evento traumático ocurre.⁵ Este tipo de condicionamiento es fácil de reproducir en modelos animales, lo cual permite estudiar este tipo de desórdenes de forma más “simplificada” y solventar las dificultades éticas propias del estudio en seres humanos.

En roedores, el CM consiste en presentar un estímulo neutro, como una luz o un sonido e inmediatamente presentar un estímulo aversivo e incondicionado (EI) como descargas eléctricas en las patas, lo cual inducirá una respuesta incondicionada de miedo en el animal (inicialmente respuesta de sobresalto y posteriormente de

congelamiento). Al presentar el estímulo neutro junto con el incondicionado (pareados), se generará la asociación entre ambos y el estímulo neutro será un estímulo condicionado (EC).^{18,19} En este contexto, la duración de la conducta de congelamiento se ha utilizado de manera frecuente como un indicador de la adquisición de dicha asociación EI-EC.¹⁹⁻²²

El condicionamiento pavloviano está implicado en la patogénesis de los desórdenes de pánico en humanos, ya que un estímulo neutro (o varios) presentes en un incidente o evento pueden convertirse en un estímulo saliente, debido al emparejamiento con el evento y puede disparar ansiedad en futuros encuentros con el o los estímulos.² En el caso del estudio en modelos animales, específicamente con roedores, estos aprenden el miedo basándose en experiencias previas, lo que les permite generar respuestas adaptativas en situaciones que amenazan su seguridad.^{23,24} Por lo tanto, se aprende a comparar situaciones presentes con asociaciones ya establecidas para que, tanto la ansiedad como el miedo, sean evocados por pistas que realmente ayuden a predecir situaciones aversivas (y, por ende, el miedo).

En este sentido, el estudio de señales de seguridad o peligro ha sido abordado desde el miedo condicionado, considerado ampliamente para el estudio del miedo patológico en animales y en humanos.⁷ En el caso de seres humanos, esas señales pueden ser transmitidas a otros por medio del lenguaje verbal. Sin embargo, en roedores, aunque no es posible estudiar la comunicación de la misma manera que en humanos (debido a que la comunicación lingüística es más compleja), estos también muestran una forma eficiente de comunicación de emociones negativas o positivas²⁵ a través de vocalizaciones ultrasónicas (VUS), llamadas así porque no son audibles para humanos.²⁶ De hecho, una de las principales características del beneficio de la vida social, en humanos y otras especies de mamíferos, es la habilidad para comunicarse con otros.⁷ Esa

comunicación puede considerarse como una adaptación de alta significancia biológica, conservada en la filogenia de los vertebrados a través de la selección natural y que ha sido regulada por diferentes estructuras cerebrales.²⁵

Las ratas utilizan las VUS para alarmar a otros conspecíficos sobre el peligro^{16,27} o para promover el contacto social^{25,28} con un riesgo mínimo de ser detectados por depredadores.¹⁶ Esto quiere decir que la emisión de VUS es relevante para comunicar estados emocionales positivos o negativos. Los primeros se consideran de esa forma debido a que son evocados por estímulos o situaciones (internas o externas) que minimizan la amenaza o el peligro para el organismo y preservan la seguridad, estabilidad y el balance de las funciones fisiológicas, mientras que los estados emocionales negativos presentan amenaza y peligro para el individuo y pueden causar daño físico y disrupción del balance de las funciones psicológicas.²⁵ Esa clasificación puede ser considerada como relevante en la evolución de las especies debido a que han aprendido a preparar una respuesta en situaciones de confort o peligro, por lo que las VUS son consideradas un sistema efectivo de comunicación en animales,²⁵ pues se ha demostrado que no son una simple reacción ante el peligro o estímulos relacionados con él, ya que son reducidas cuando no existe evidencia de una audiencia que las reciba.^{16,29} En ratas adultas se pueden encontrar dos tipos generales de VUS: de 22 kHz relacionadas con estados negativos y de 50 kHz, relacionados con estados positivos.^{16,25,27,28}

Un estudio realizado en el 2012³⁰ encontró que ratas expuestas a episodios agudos de descargas eléctricas en las patas produjeron una respuesta de miedo cuando se expusieron a un ambiente novedoso. Las ratas que recibieron descargas y que mostraron un nivel elevado de miedo (altos respondedores versus bajos respondedores) emitieron más VUS en el rango de 20-30 kHz, cuyas mediciones se pueden utilizar como un complemento a las pruebas conductuales utilizadas para establecer un comportamiento similar al TEPT en ratas mediante descargas eléctricas.³⁰

Las emisiones de VUS de 22 kHz inducidas por diferentes agentes estresantes se han propuesto como un modelo de ansiedad en ratas. Este modelo se basa en procesos de condicionamiento, donde se espera la emisión de vocalizaciones cercanas a una frecuencia de 22 kHz ante un estímulo (como descargas eléctricas), ante el cual ya se ha expuesto a la rata anteriormente. Al mismo tiempo, durante el proceso de condicionamiento a las descargas eléctricas, el roedor es también condicionado al contexto, de forma que emite vocalizaciones de 22 kHz ante el mismo ambiente donde ha recibido las descargas, evidenciando un comportamiento similar a la ansiedad.³¹ Se ha aplicado este modelo al estudio de drogas ansiolíticas, con el propósito de evaluar si la droga atenúa o suprime la emisión de VUS de 22 kHz en ratas condicionadas como señal de un efecto supresor de la ansiedad. En el caso específico de benzodiacepinas como el diazepam, y otros ansiolíticos como la buspirona (ansiolítico con afinidad a receptores de serotonina y de dopamina),³² Se encontró que la administración intraperitoneal disminuyó las VUS de 22 kHz.^{31,33}

Tomar en cuenta las VUS como parte de un modelo animal, no solo parece ser útil en el estudio de drogas con efectos ansiolíticos,³³ sino también en el caso de analgésicos y en el estudio de trastornos de pánico.³¹ También se habla de su utilidad en el estudio de drogas con efectos antipsicóticos e incluso en el estudio de drogas de relevancia en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.³¹ Sin embargo, a pesar de que parecen ser una herramienta útil para aportar evidencia que pueda dar insumos a la neurofarmacología, aún existen limitaciones en cuanto a que no se conoce a profundidad la importancia comportamental de las VUS y cómo se pueden traducir a la comunicación humana.³¹

4. Tratamiento farmacológico del TEPT

4.1. Tratamientos farmacológicos utilizados en la práctica clínica

Hasta el momento se ha utilizado una amplia gama de fármacos para el tratamiento del TEPT en

humanos. Entre los más comunes están los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina (SNRIs, por sus siglas en inglés), los antipsicóticos de segunda generación (SGAs por sus siglas en inglés), las benzodiazepinas, los antidepresivos tricíclicos (TCAs) y los bloqueadores alfa y beta adrenérgicos, entre otros.³⁴ Por ejemplo, se ha estudiado la eficacia de medicamentos como la olanzapina (SGA), en pacientes adultos que tengan al menos tres meses de presentar síntomas de TEPT, donde se ha encontrado una mejora en los síntomas relacionados al TEPT, como la re-experimentación, evasión e hiperexcitación, comparados con pacientes que reciben placebo.³⁵ De igual forma se ha estudiado la eficacia de los ISRS como el citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, o TCAs como amitriptilina o desipramina.³⁴

Los ISRS constituyen la primera línea de tratamiento del TEPT en humanos; por ejemplo se utiliza la paroxetina en tratamientos a largo plazo, y existe evidencia clínica de que producen una mejora importante sobre los síntomas relacionados al TEPT, por ejemplo en la memoria declarativa verbal, lo que se ha ligado a cambios neuroanatómicos como un aumento en el volumen hipocampal de estos pacientes.³⁶ En el

caso de las benzodiazepinas, a diferencia de los ISRS, no se ha demostrado su efectividad para el tratamiento del TEPT; pero, a pesar de esto, se utilizan en la práctica clínica y se ha observado una mejoría en síntomas relacionados con depresión.³⁷ No sucede lo mismo con la prazosina, un antagonista α_1 adrenérgico, y los antipsicóticos atípicos, que han presentado cierta efectividad. En el caso de la prazosina produciendo una mejoría en los síntomas relacionados con las alteraciones del sueño en pacientes con TEPT y en el caso de antipsicóticos atípicos, se ha visto que el uso de olanzapina, en pacientes que no han respondido al uso de ISRS, ha mostrado una reducción de la severidad de la re-experimentación, evasión e hiperexcitación y alteraciones del sueño.³⁷

4.2. Tratamientos enfocados hacia la paliación de síntomas investigados en modelos animales

Aparte de los medicamentos que se utilizan hoy en día en la práctica clínica, también ha surgido el interés en el potencial de otro tipo de moléculas para el tratamiento del TEPT o el manejo de sus síntomas. Algunas moléculas que se han estudiado en modelos animales se señalan en la figura 1 y se explican a continuación.

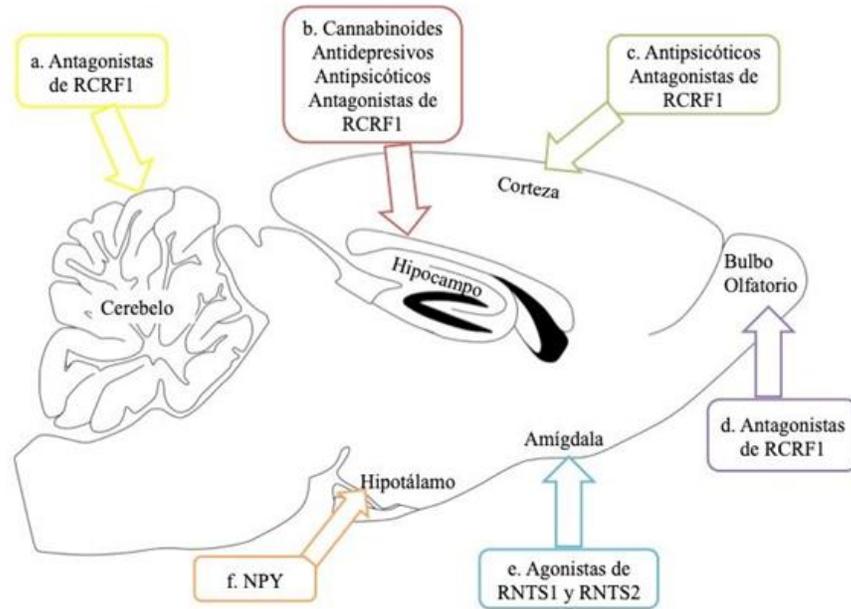


Figura 1. Sustancias y zonas neuroanatómicas en el TEPT. Algunas sustancias que se han estudiado con actividad farmacológica y las zonas neuroanatómicas en las que podrían actuar para el tratamiento del trastorno de estrés posttraumático

Recientemente se han investigado los efectos que tiene la administración de la neurotensina (un neurotransmisor neuropéptido) o sus agonistas sobre la expresión de VUS, específicamente el papel de agonistas de los receptores de Neurotensina tipo 1 (RNTS1) y receptores de Neurotensina tipo 2 (RNTS2) en la amígdala de ratas (Figura 1; inciso e). Se observó que en modelos en ratas la administración intracerebroventricular de agonistas de ambos receptores producen una disminución en la cantidad de VUS de 22 kHz. Esta disminución fue mayor a la producida por la administración de neurotensina en ratas. En ambos casos posteriormente a la administración del fármaco, las ratas fueron expuestas a descargas eléctricas. Sin embargo, no se reportaron diferencias significativas en cuanto a la duración de dichas vocalizaciones.³⁸ Se ha sugerido que la neurotensina, mediante modulación de los RNTS1 (en mayor medida) y RNTS2, promueve incrementos de glutamato mediados por NMDA, y puede contribuir a alterar la neurotransmisión glutamatérgica en la amígdala, a su vez afectando

procesos de condicionamiento del miedo, desinhibiendo células piramidales de esta región y favoreciendo así la potenciación a largo plazo.^{38,39} Las investigaciones se han centrado principalmente en el RNTS2, ya que el RNTS1 se ha asociado al crecimiento tumoral por células cancerígenas humanas.³⁸

También se han estudiado los posibles efectos ansiolíticos de otros neuropéptidos y su potencial aplicación en el tratamiento del TEPT. Uno de estos ha sido el neuropéptido Y (NPY) (Figura 1; inciso f), cuyo nivel aumentado en el sistema nervioso central (SNC) y en plasma se ha asociado con una mejoría en los síntomas del estrés además, participa en diferentes procesos a nivel de SNC, no solo actuando en procesos relacionados con el estrés, sino también mediando procesos de vasoconstricción, inflamación y adipogénesis, entre otros.^{40,41} En pacientes con TEPT también es usual observar una desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), junto con una sobreactivación del sistema noradrenérgico, tanto a nivel central como periférico.⁴¹ En este sentido,

se propone que existe potencial en el uso de infusiones intranasales de NPY para proteger de la sobreactivación del sistema noradrenérgico central y del eje HHS, dado que el NPY actúa regulando la liberación de norepinefrina y controla los síntomas que se producen por la activación de estas vías, por lo que se sugiere que la administración intranasal del NPY sería un tratamiento profiláctico viable para pacientes que serán expuestos a estrés traumático, así como una posible intervención temprana post-exposición a un evento traumático.^{41,42} En modelos animales el uso de administraciones de neuropéptido Y por vía intranasal han mostrado mejoría en los síntomas del TEPT relacionados con la ansiedad, tales como la exploración y los comportamientos de evitación y evaluación de riesgos, en pruebas como el laberinto elevado en cruz, así como reducción en el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Forced swimming test o FST). En la prueba del laberinto elevado en cruz se encontró un aumento en la frecuencia y duración de la conducta de evaluación de riesgos, y una disminución en la conducta de acalamiento, mientras que en la prueba de nado forzado el grupo que recibió NPY vía intranasal mostró un tiempo de inmovilidad menor al control, las cuales son conductas características que se han asociado con disminuciones en la ansiedad y la depresión respectivamente. Los autores proponen que el NPY podría suponer una nueva opción para aplicar en la terapia del TEPT, dado que supondría una terapia no invasiva y con potencial para revertir algunos de los síntomas presentes en el trastorno.⁴³

También se ha estudiado el papel del NPY en cuanto a la interacción con la colecistoquinina-4 (CCK-4) en procesos de ansiedad y depresión. En ratones se observó una relación entre los efectos ansiolíticos producidos por la estimulación del receptor de NPY Y1 utilizando agonistas de este receptor en procesos depresivos inducidos por CCK-4. Esto sugiere que existe una relación entre el sistema NPY y los procesos de ansiedad y depresión inducidos por CCK-4.⁴⁴

Otra diana terapéutica estudiada ha sido el receptor del Factor liberador de corticotropina tipo I (RCRFI). El Factor liberador de corticotropina (CRF) es un péptido involucrado

en la respuesta del organismo al estrés y su deficiencia puede estar asociada con diferentes condiciones psiquiátricas.^{45,46} En animales, el uso de antagonistas del RCRFI ha mostrado una disminución en la emisión de vocalizaciones en un modelo de ansiedad por separación (SIV) de la camada. Aunque no se determinó si el antagonista utilizado interactúa con RCRFI a nivel del eje HHS o en otros sitios fuera de este (Figura 1; incisos a, b, c, d), se sugiere que existe potencial para antagonistas selectivos del RCRFI en trastornos de la ansiedad y de estrés,⁴⁶ como es el caso del TEPT.

4.3. Tratamientos farmacológicos relacionados con el proceso de neurogénesis

Como se mencionó anteriormente, en diferentes regiones cerebrales de roedores adultos se da la neurogénesis.^{47,48} Se ha propuesto una relación entre este proceso, el aprendizaje y la memoria tanto en humanos como en roedores.⁴⁸ Tomando en cuenta esto, se sugiere que el proceso de neurogénesis hipocámpal en el adulto está asociado también con el desarrollo de desórdenes psiquiátricos y por lo tanto se ha convertido en una diana para el tratamiento de los mismos.⁴⁸

Tanto en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos como en estudios preclínicos (modelos animales de enfermedades neuropsiquiátricas) se ha observado que la estructura del hipocampo y su función se encuentran alteradas, incluyendo la neurogénesis hipocámpica, al mismo tiempo que esta puede influir en alteraciones en el eje HHS, siendo el estrés una de las causas de alteraciones en la plasticidad neuronal y en la formación de neuronas.⁴⁷ Es por esta razón que existe interés en investigar el efecto de diferentes sustancias con posibles efectos terapéuticos en trastornos neuropsiquiátricos, relacionadas con la promoción de la neurogénesis y sus efectos en condiciones como el TEPT.

Antidepresivos

Se ha señalado que fármacos antidepresivos como la paroxetina cumplen un papel en el tratamiento del síndrome de estrés posttraumático mediante el aumento del volumen hipocampal y una mejora en la memoria declarativa verbal, los cuales son parámetros que se encuentran afectados en pacientes con TEPT.⁴⁹

Los antidepresivos pueden actuar mediante diferentes mecanismos, algunos estudios preclínicos han sugerido que los antidepresivos afectan la neurogénesis en el cerebro adulto. El tratamiento crónico con diferentes tipos de antidepresivos ha mostrado un incremento en la neurogénesis hipocampal en adultos, al mismo tiempo que induce sus efectos antidepresivos y ansiolíticos, como en el caso de ISRS (como la fluoxetina), antidepresivos tricíclicos como la imipramina, los SNRIs como la venlafaxina, y otros.⁴⁸ En el caso de la fluoxetina, en modelos animales no solo aumenta la neurogénesis a nivel hipocampal (Figura 1; inciso b), sino que también aumenta la maduración de dendritas y la plasticidad sináptica.⁴⁷ Por lo tanto, se ha sugerido que la neurogénesis a nivel del hipocampo juega un papel en el establecimiento de la depresión;⁴⁷ si bien esa relación no está del todo clara, es interesante notar que el tiempo necesario para que los medicamentos antidepresivos presenten su efecto clínico, de dos a cuatro semanas de tratamiento aproximadamente, coincide con el tiempo mínimo necesario para la maduración de nuevas neuronas en el giro dentado del hipocampo,⁴⁸ y coincide con el tiempo en el que se forman neuronas maduras y funcionales,⁴⁷ lo cual sugiere que el proceso de neurogénesis tiene un papel en la respuesta clínica promovida por los antidepresivos.

Antipsicóticos

Los antipsicóticos se han utilizado en humanos como tratamiento para el manejo sintomático de la psicosis en desórdenes como la esquizofrenia, manía bipolar, agitación aguda y otros desórdenes psiquiátricos.⁵⁰ Los efectos antipsicóticos se han asociado, tanto en los antipsicóticos de primera generación, como también en los de segunda

generación, con la interacción de receptores dopaminérgicos,⁵¹ provocando efectos como la disminución en la ansiedad⁵² y el manejo de otros síntomas positivos.

En ratas adultas se ha observado que los efectos de los antipsicóticos como haloperidol y olanzapina, se asocian con el bloqueo de receptores de dopamina, además, tienen un papel en la formación de nuevas neuronas en diferentes partes del cerebro.⁵³ Se ha observado que con el uso de la olanzapina (Figura 1; incisos b y c) se da un aumento en el número total y densidad de neuronas nuevas (mitóticas) en corteza prefrontal y cuerpo estriado dorsal por migración a esas zonas, pero no en núcleo accumbens. En el caso de giro dentado, se sugiere que la olanzapina podría promover la neurogénesis en esta región, pero no se encontró que se aumentara la densidad de neuronas nuevas en esa zona.⁵³

Se han estudiado los efectos de antipsicóticos atípicos como la ziprasidona en modelos animales de TEPT, donde se ha encontrado que su administración repetida en ratas sometidas a un proceso de estrés aumenta la neurogénesis, sugiriendo que este fármaco posee un efecto preventivo contra los comportamientos asociados al TEPT además de los efectos antipsicóticos, como disminución en la ansiedad,⁵² lo que resulta útil en el tratamiento de la esquizofrenia y de episodios agudos maníacos o mixtos asociados con el desorden bipolar.⁵¹

Cannabinoides

Se ha sugerido un vínculo entre los procesos de neurogénesis, el uso de antidepresivos y los endocannabinoides.⁴⁸ Los receptores de cannabinoides tipo 2 (CBR2) han sido asociados con la modulación de la neurogénesis hipocampal. El uso de agonistas del receptor CBR2 provoca un aumento de la neurogénesis (Figura 1; inciso b), mientras que lo contrario se observa con el uso de antagonistas de ese receptor.⁴⁸

En modelos animales se ha observado el efecto modulador de medicamentos utilizados en terapia antiepiléptica, en conjunto con cannabinoides, sobre la neurogénesis hipocampal, la cual está relacionada con procesos de memoria y

aprendizaje. Se utilizó valproato de sodio (VPA), un antiepiléptico y estabilizador del ánimo, y ACEA (araquidonil-2'-cloroetilamida), que corresponde a un agonista selectivo del receptor CB1. Se administraron ambas sustancias y se midió el efecto del ACEA y el VPA sobre las células proliferativas en la zona dentada subgranular (ZSG), en neuronas recién nacidas en la misma zona, y también en los astrocitos recién nacidos en la zona dentada subgranular; y se encontró que mientras que con el uso de VPA solamente se produce una disminución en el número de nuevas neuronas, con la combinación de ambas drogas, VPA y ACEA, se dio un aumento en los procesos de neurogénesis en células neurales precursoras a nivel del hipocampo, específicamente en la ZSG. Al mismo tiempo, se determinó que la misma combinación también aumenta la cantidad de nuevas neuronas que alcanzan la maduración.⁵⁴

También se ha investigado la utilidad de diferentes metabolitos del cannabis y derivados sintéticos para tratar los síntomas que presentan pacientes con TEPT.⁵⁵ Entre ellos el Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), la nabilona (un análogo del THC) y el cannabidiol (CBD); el THC y CBD han mostrado disminuir los síntomas relacionados con el sueño (mejorar la calidad del sueño) y disminuir la frecuencia de las pesadillas en pacientes adultos con TEPT.⁵⁵ Se ha analizado el efecto de estas sustancias en los síntomas de ansiedad y miedo asociados al TEPT y se ha visto que la administración de THC puede reducir el efecto asociado a la ansiedad; por otra parte, la administración de nabilona posee un efecto ansiolítico.⁵⁶ Se ha sugerido también que el CBD podría actuar disminuyendo los síntomas depresivos.⁵⁵

4.4. Potenciales tratamientos enfocados hacia el proceso de extinción

La conceptualización del trastorno dentro del condicionamiento al miedo pavloviano no solo se ha utilizado para el estudio de su patogénesis. También se ha utilizado para el estudio de formas de tratamiento alternativas a las propuestas actuales. Como se mencionó anteriormente, este tipo de condicionamiento se basa en la asociación

de dos estímulos, dentro de los cuales, uno es inocuo. Las respuestas que se presentan producto de esta asociación pueden ser extinguidas mediante la exposición repetida al estímulo condicionado en ausencia del reforzador, formando así nuevas memorias que indican que el estímulo condicionado ahora es seguro.² Parte de lo que ocurre en el TEPT es que hay una sobregeneralización de la memoria asociada con el evento aversivo, por lo que sería beneficioso para el individuo aprender a extinguir la respuesta al estímulo o estímulos que recuerdan al evento traumático, con el fin de que la memoria del trauma no sea generalizada a estímulos que recuerden a las señales asociadas con el mismo.²

Cabe destacar que la extinción implica la formación de nuevas memorias. En algunas ocasiones, las memorias de ciertos eventos (no necesariamente traumáticos) son codificadas en un solo conjunto de memoria episódica, a lo cual se le ha llamado “contexto”, al incluir diferentes elementos (alrededor de cuatro elementos o “pistas”) agrupados en uno. Este proceso es rápido y automático y el contexto no solamente actúa como un estímulo condicionado más, sino que puede actuar como una señal de seguridad en el aprendizaje de la extinción del miedo. Esto quiere decir que la extinción puede estar particularmente influenciada por el contexto en el que ocurre. En este sentido, la extinción del miedo ha sido descrita como una forma de aprendizaje inhibitorio de modulación del contexto,^{5,57} porque la extinción implica un aprendizaje entre una nueva asociación del estímulo condicionado y la no presentación del incondicionado y no implica un “rompimiento” o un “desaprendizaje” entre la asociación del estímulo condicionado y el incondicionado. Por lo tanto, al aprender a extinguir una conducta se da una competencia entre las asociaciones presentes en el estímulo condicionado.⁵

Por lo tanto, además de los tratamientos enfocados en el manejo de los síntomas y en la neurogénesis, se ha explorado la alternativa de la extinción de las memorias aversivas.^{59,60} Esta exploración ha sido en torno a la búsqueda de moléculas que faciliten este proceso en los individuos afectados por este trastorno. A

continuación, se mencionan algunas de ellas de acuerdo con su diana terapéutica.

Papel de los receptores NMDA

Se ha propuesto que el receptor tipo NMDA tiene un rol importante en la consolidación de la extinción. De acuerdo con la literatura, el proceso involucra principalmente tres estructuras cerebrales: la amígdala, la corteza prefrontal medial y el hipocampo.^{61,62} Se ha visto que el antagonizar estos receptores, específicamente en la amígdala basolateral, la región infralímbica de la corteza prefrontal medial y en el hipocampo dorsal, provoca el bloqueo de la extinción.⁶²⁻⁶⁴

Por lo tanto, se puede inferir que si, en caso contrario, se activan estos receptores, los efectos en extinción serán positivos.⁶⁵ De esta manera, la D-cicloserina surgió como una alternativa para el tratamiento en pacientes con TEPT. Esta molécula es un agonista parcial de receptores tipo NMDA que se une en el sitio de reconocimiento a glicina insensible a estricnina.⁶⁶ Al evaluar el rol de la D-cicloserina administrada intraperitonealmente en ratas, se encontró que este compuesto en efecto contribuye exclusivamente con el proceso de extinción en estos roedores y no en la expresión general del miedo y además, lo hace de una manera dosis-dependiente.⁶⁵

En la práctica clínica, se ha utilizado la terapia de realidad virtual para el tratamiento del TEPT y la D-cicloserina se ha puesto a prueba como un compuesto para potenciar su efecto. La realidad virtual se utiliza como un facilitador de la terapia de exposición y consiste en la colocación de un dispositivo sobre la cabeza que muestra imágenes que reproduzcan la señal desencadenadora. Adicionalmente, el terapeuta controla la estimulación olfatoria, táctil y auditiva del paciente de modo que este se vea emocionalmente envuelto en la simulación.^{67,68}

La D-cicloserina en conjunto con la terapia de realidad virtual provoca mejoras significativas en cuanto a los síntomas del TEPT en comparación con el placebo. Además, se presentó un perfil favorable de seguridad.⁶⁷ En contraste, otras investigaciones han arrojado resultados poco

concluyentes, que sin embargo, sugieren que puede haber un grupo de pacientes a los que el tratamiento con este medicamento junto con la terapia de realidad virtual le puede ser de utilidad.⁶⁹

Por otra parte, en un estudio más reciente, se utilizó un procedimiento de condicionamiento al miedo con pacientes de TEPT y luego los sometieron a la extinción con la administración previa de D-cicloserina y encontraron que se favorece el aprendizaje y la retención de la memoria de extinción en pacientes con esta enfermedad.⁷⁰

Papel de los receptores GABA

El rol de los receptores de GABA (ácido γ -aminobutírico) es, por el contrario, menos claro. La administración de muscimol, un agonista del receptor GABA_A, sobre la amígdala basolateral y la corteza prefrontal infralímbica ha tenido resultados tanto positivos⁷¹ como negativos⁷² en ambas estructuras. El uso de otros agentes moduladores de la actividad de los receptores GABA_A, como la β -carbolina FG 7142 o la picrotoxina, también ha mostrado inconsistencias.^{73,74}

Ante esta variedad de resultados, un grupo de investigadores⁷⁵ sugiere que el efecto de GABA depende del momento de la administración y mencionan que estas discrepancias se pueden deber también a diferencias en los procedimientos. Asimismo, su posición con respecto al rol de GABA_A es que si se estimula antes o durante el entrenamiento de extinción, este va a interrumpir el proceso de consolidación y adquisición de la extinción del miedo. Por eso se propone que un antagonista de estos receptores podría tener potencial para mejorar la extinción en pacientes con TEPT.

También se ha trabajado sobre la función de los receptores GABA_B.⁷⁵⁻⁷⁷ Se ha evaluado la acción del agonista baclofeno y el antagonista flaclofeno por vía intraperitoneal en ratas,⁷⁶ donde se ha encontrado que el baclofeno dificulta la extinción al administrarse durante el entrenamiento de

miedo condicionado, pero aumenta la respuesta al miedo si se administra posterior al entrenamiento. Por el contrario, otras investigaciones⁷⁷ señalan que el baclofeno facilita el proceso de extinción en ratones. Se aplicó el fármaco directamente (por medio de una cánula) sobre un área no muy común en los estudios de ansiedad: el núcleo interpeduncular. De esta forma, confirmaron que la respuesta de este agonista se debe a su agonismo sobre los receptores GABA_B presinápticos de las neuronas colinérgicas de la habénula. La información obtenida de estos dos artículos apoya los estudios anteriores en los que se afirmaba que las inconsistencias alrededor de los efectos obtenidos a través del sistema GABAérgico dependen de factores procedimentales.⁷⁵ Es necesaria una mayor caracterización de este sistema de receptores para una mejor interpretación de resultados y poder así idear una terapia dirigida a este sistema de neurotransmisión.

Papel de los receptores adrenérgicos

La yohimbina es otra de las moléculas en estudio para el tratamiento del TEPT basado en la extinción. Generalmente se establece como un antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos α_2 tanto presináptico como postsináptico que aumenta la liberación de norepinefrina.

El argumento bajo el cual se justifica la mejora de la extinción del miedo con la administración de yohimbina yace en los efectos del estrés sobre la amígdala basolateral. El estrés provoca una cascada de eventos que termina provocando una reducción en la expresión de receptores de glucocorticoides y en los niveles de anandamida (un endocannabinoide). Esto puede llevar a una transmisión adrenérgica deficiente.⁷⁸ Como se verá más adelante, los efectos adrenérgicos, junto con los de corticosteroides, sobre el sistema límbico refuerzan la formación de memoria emocional y por tanto, una disminución en esta transmisión desfavorece los procesos de extinción en el momento de la terapia.⁷⁹ Por lo tanto, el bloqueo del receptor α_2 con su consecuente mejora en esta neurotransmisión defectuosa

parece una buena propuesta terapéutica. Sin embargo, se ha propuesto que el efecto de la yohimbina se debe a sus efectos sobre otros receptores no adrenérgicos. Es necesario realizar más estudios sobre los efectos de esta molécula como agonista parcial de receptores de 5HT_{1A} y como antagonista de receptores D₂ sobre la extinción del miedo.⁸⁰

Este fármaco se ha explorado clínicamente en distintos trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad social y fobias^{81,82} con distintos resultados. En cuanto al TEPT, al investigar esta patología en humanos, se ha encontrado una mejoría en los síntomas depresivos y en los de angustia.⁸³

Papel de los receptores de glucocorticoides

Los corticosteroides son considerados uno de los grupos farmacológicos con mayores usos a nivel terapéutico. La amplitud de sus aplicaciones varía desde la atenuación de las náuseas y el vómito, hasta el manejo del asma y artritis reumatoide.⁶⁶ Se ha estudiado también su administración como facilitador del proceso de extinción en animales. Estas moléculas han mostrado una disminución en los síntomas relacionados con el TEPT al administrarlos en ratas tanto antes, como justo después de la exposición a los agentes estresantes.⁸⁴

Como se mencionó anteriormente, tanto glucocorticoides como el sistema adrenérgico están involucrados en los procesos provocados por el estrés en la falla de extinción de memoria del miedo. Sin embargo, en la amígdala, su papel va más allá de una secuencia de pasos. La forma en que están involucrados los glucocorticoides en los procesos de extinción depende de la interacción con un sistema de neurotransmisores: las catecolaminas, particularmente el sistema noradrenérgico. Periféricamente, la epinefrina puede activar aferencias vagales que llegan al núcleo del tracto solitario (NTS). A partir de ahí, proyecciones noradrenérgicas pueden dirigirse directamente a la amígdala o indirectamente por medio del locus cerúleo.⁸⁵

Bajo condiciones de estrés, ambas moléculas, catecolaminas y corticosteroides, se secretan en diferentes tiempos. Los niveles de noradrenalina aumentan más rápido, de modo que para el momento en que los niveles de glucocorticoides llegan a su pico en condiciones fisiológicas, el efecto noradrenérgico va disminuyendo.⁷⁹ Aun así, existe un momento en el que ambos actúan simultáneamente sobre el sistema límbico, de manera que sus efectos se potencian y se refuerza la formación de la memoria emocional.⁷⁹ Adicionalmente, los altos niveles de glucocorticoides facilitan la consolidación de estas memorias a largo plazo (lo que resulta beneficioso durante la extinción) y dificultan la recuperación de las memorias que provocan las reacciones exageradas en las personas con TEPT. De este modo, se promueve la formación de nuevas asociaciones con señales no aversivas durante el procedimiento de extinción que compitan con las resultantes de la generalización.⁸⁶

En la amígdala basolateral, se han llevado a cabo estudios que confirman que los glucocorticoides favorecen la consolidación de la memoria y el proceso de extinción en ratas.⁸⁷ Además, se encontró que los receptores tipo NMDA, mencionados anteriormente, también están involucrados en los efectos moduladores de los glucocorticoides en la extinción, de modo que la activación de los receptores de glucocorticoides en la amígdala tiene un impacto sobre la recaptura de glutamato. Los niveles extracelulares de este neurotransmisor se incrementan, así como la actividad de los receptores tipo NMDA y el aumento de la apertura de estos canales termina provocando cambios intracelulares que favorecen la consolidación de la extinción.⁸⁸

También se han explorado los efectos de los receptores de glucocorticoides y de los β -adrenérgicos, esta vez en el hipocampo de ratas. En un experimento en donde se estudió el efecto de la novedad (en este caso se refiere a la exposición a un campo abierto no familiar), encontraron que ambos tipos de receptores están involucrados en el establecimiento de memorias de extinción, de modo que se mantienen a largo plazo gracias a la introducción de un ambiente novedoso.⁸⁹

En humanos con TEPT, la administración de hidrocortisona específicamente ha mostrado que, en un régimen de una sola dosis en conjunto con terapia de exposición, mejora los síntomas de evitación y embotamiento de la reactividad del individuo transitoriamente.⁹⁰ En vista de estos resultados, se llevó a cabo una investigación basada en dosificación múltiple con dexametasona y se obtuvieron resultados similares.⁹¹

Papel de los receptores de cannabinoides

Los cannabinoides, ya abordados en este artículo, también se han asociado con la modulación del proceso de la extinción. Aunque se ha encontrado que una mayor actividad de los receptores de este sistema mejora el proceso de extinción del miedo en animales,^{92,93} investigaciones más recientes en los mismos endocannabinoides muestran inconsistencias en cuanto a extinción. La anandamida se ha relacionado con los efectos positivos de la fluoxetina en extinción, ya que este antidepresivo aumenta sus niveles en la amígdala basolateral sin aumentar los del 2-araquidonilglicerol (2-AG) (otro endocanabinoide).⁹⁴ Aun así, en otro estudio, la inhibición de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos, encargada de su degradación, provocó déficits de memoria.⁹⁵ En cuanto al 2-AG, se ha encontrado que, al aumentar los niveles de este compuesto en la amígdala basolateral, aumenta la sensibilización al miedo y la retención de las memorias relacionadas con este, además de dificultar el proceso de extinción en ratones.⁹⁶ También se ha reportado que la inhibición de su síntesis, tanto por modificación genética como farmacológicamente, dificulta la extinción de memorias en ratones.^{97,98}

Estos resultados contradictorios se repiten en el uso de agonistas de receptores de cannabinoides en humanos y sus resultados diversos.⁹⁹⁻¹⁰¹ Una explicación para esto podría deberse a que los efectos de estos agentes pueden ser específicos del contexto, por lo que cambios en este podrían modificar la respuesta. Además, se sugiere que la sensibilidad al tratamiento puede variar entre los individuos.¹⁰¹ Sin embargo, es claro que este sistema todavía requiere de investigación

a profundidad para encontrar los verdaderos mecanismos que llevan a estos resultados.

MDMA en procesos de extinción

Se cree que los efectos de la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) en el proceso de reconsolidación de la memoria y extinción en conjunto con psicoterapia, pueden resultar en una mejoría en los síntomas del TEPT.¹⁰² Los mecanismos específicos de las propiedades terapéuticas del MDMA no están del todo claras, pero se tiene conocimiento de que su administración aguda provoca principalmente la elevación de los niveles extracelulares de serotonina (5-HT), dopamina y norepinefrina tanto por la estimulación de su liberación como por la inhibición de su recaptura. Además, tiene efectos en el cortisol, la oxitocina y el BDNF que llevan a una modulación de los circuitos de memoria y que afectan la activación de la amígdala y la ínsula, ambas regiones asociadas al miedo y la ansiedad. También, se incrementa la interconectividad entre la amígdala y el hipocampo. Todo esto lleva a un reproceso de las memorias traumáticas.^{102,103}

En ratones, se ha observado que la actividad del MDMA durante el proceso de extinción tiene una relación importante con la transcripción de BDNF en la amígdala basolateral, ya que la interrupción de la vía de señalización propiciada por este factor antes del proceso de extinción interrumpe también los efectos del MDMA. Además, se encontraron efectos a largo plazo en cuanto a disminución de expresión del miedo y mejora en las conductas de generalización de los estímulos. Todo esto, bajo una administración de la droga antes del entrenamiento de extinción, por lo que se concluyó que el MDMA es un potencial coadyuvante para la psicoterapia.¹⁰⁴

Sin embargo, un estudio en ratas tuvo resultados contrarios. Al administrar dosis altas de este agente antes del entrenamiento de extinción, aumentó la expresión de miedo; a dosis bajas, no hubo efectos. A pesar de eso, a largo plazo no se observaron diferencias en la expresión del miedo entre el grupo control y el de MDMA. Esto se le atribuye a una interferencia en la reconsolidación

de las memorias traumáticas, más que a efectos positivos sobre la extinción.¹⁰⁵ Se propuso que las diferencias entre ambos experimentos se deben a las variaciones de procedimiento y las diferencias en la neurotransmisión de monoaminas y expresión genética involucrada entre ratas y ratones.¹⁰⁵

Por otra parte, se han reportado efectos adversos, tanto en animales como en humanos que pueden afectar su futuro uso como agente terapéutico.^{103,106} Estudios en ratas expuestas a estrés crónico han señalado que el MDMA tiene potencial neurotóxico, al mismo tiempo que han señalado que provoca alteración en la expresión de genes a nivel hipocampal. Por ejemplo, el MDMA afectó la expresión de genes relacionados al procesamiento de señales sensoriales, o relacionados a los ritmos circadianos, entre otros.¹⁰⁷ Además, se plantea el riesgo de que el paciente desarrolle adicción por el medicamento. Para la mayoría de estos casos, se ha utilizado una mezcla racémica de la molécula para evaluar sus efectos. En busca de una alternativa que minimice estos efectos indeseados, se ha estudiado el efecto de cada isómero y es así como el R-MDMA ha surgido como una alternativa. Al evaluar tanto los isómeros como el racemato en ratones, se observó que el R-MDMA fue el único tratamiento que no provocó hipertermia ni neurotoxicidad. Además, en las pruebas conductuales se observó que este isómero tiene un impacto positivo en el proceso de extinción, a diferencia del S-MDMA, y aumenta la interacción social entre los ratones sin un aumento en la locomoción. Sin embargo, estos efectos se alcanzaron a dosis mayores que las usadas del racemato, por lo que su potencia es menor.¹⁰⁸

Se ha evaluado el MDMA como parte de la terapia de pacientes con TEPT resistente se sometió a una terapia coadyuvante de MDMA en conjunto con una metodología psicoterapéutica en donde la administración del fármaco se basa en un efecto facilitador de la reexposición a las memorias traumáticas, pero con una disminución en las respuestas de miedo y actitud defensiva que pueda tener el paciente ante la experiencia.^{109,110} La persona puede exponerse a la experiencia aversiva sin que lo dominen emociones dolorosas, como la

ansiedad, miedo o enojo. Así, el paciente logra entrar en conciencia sobre la seguridad que le rodea y disminuyen sus reacciones exageradas ante los estímulos que las incitaban.¹⁰⁹

Se ha observado una disminución en la severidad de los síntomas con la administración de este fármaco. Adicionalmente, no se reporta que los tratamientos utilizados provoquen daños o disminución en funciones cognitivas como la memoria o la concentración. De igual manera, se sugiere que es posible la administración de MDMA en un ambiente clínico controlado sin riesgo de provocar dependencia.^{111,112} Por lo tanto, se muestra como un candidato fuerte para el tratamiento de este padecimiento. Sin embargo, es necesario aumentar la investigación clínica para reafirmar estos hallazgos.

Desacetilasas de histonas

Hasta el momento se ha hablado de receptores como dianas. Sin embargo, la epigenética también tiene un rol importante en la extinción.¹¹³⁻¹¹⁵

Específicamente las histonas han sido involucradas en este proceso. Su acetilación durante o luego de la extinción se vuelve especialmente importante en la corteza prefrontal, hipocampo y amígdala, de modo que favorece la expresión de genes asociados con la memoria y el aprendizaje.¹¹⁶ Se ha observado por ejemplo, que esta acetilación facilita el acceso de factores de transcripción, como el CREB, a ciertos genes (entre estos el de la subunidad NR2B del receptor tipo NMDA o los genes Nr4a1 y Nr4a2) que mejoran la consolidación de la memoria durante el proceso de extinción.^{117,118} Consecuentemente, la desacetilación de estas proteínas trae resultados contrarios y desfavorece los procesos de memoria.¹¹⁹ De ahí que la inhibición de las desacetilasas de histonas sea favorecedor, ya que impulsa el proceso de aprendizaje que se lleva a cabo durante la extinción.

El fingolimod, un medicamento aprobado para el tratamiento de esclerosis múltiple, tiene cierto efecto sobre estas enzimas. Su fosforilación a nivel nuclear hace que pueda inhibir desacetilasas de histonas a nivel hipocampal, de modo que

incrementa la acetilación de estas proteínas. Al evaluar sus efectos sobre la extinción en ratones, el fingolimod provocó un cambio en la expresión de un total de 475 genes. Entre estos, aumentó la expresión de algunos genes envueltos en el proceso de memoria (Fos, Gria1, Nr4a2) y otros relacionados con el desempeño cognitivo (Vegfd, Tcf4). De esta forma, hubo cambios en la expresión diferencial de genes que no tienen efectos sobre la consolidación de la memoria, pero sí facilitan la preservación de la extinción.¹²⁰

El ácido valproico también ha sido estudiado. Se encontró que este compuesto no solo facilita la consolidación, sino también la adquisición de memorias de extinción.¹²¹ Otras investigaciones se han enfocado en los efectos del ácido valproico sobre la expresión de BDNF donde se encontró que sus efectos sobre el promotor P4 y la expresión del exón IV en la corteza prefrontal van de la mano con el entrenamiento de extinción.¹²² Luego, se encontró que el efecto de esta molécula puede relacionarse con la reconsolidación de la memoria, de modo que puede fortalecer la memoria tanto del estímulo condicionado como del proceso de extinción. Sin embargo, si se manipula el intervalo entre ensayos, la influencia sobre ambos fenómenos varía. De esta forma, la presentación de los estímulos distanciados temporalmente en conjunto con ácido valproico favorece la consolidación de la extinción.¹²³

El MS-275 o entinostat, otro inhibidor de desacetilasas de clase I, ha mostrado resultados distintos a lo esperado.^{121,124} A pesar de que promueve mejoras en la extinción en ratones sometidos a un procedimiento de condicionamiento débil,¹²¹ este no siempre ha sido el resultado a la hora de evaluar este fenómeno en animales.^{121,124}

Esta inconsistencia con, por ejemplo, los resultados del fingolimod, se puede deber a los distintos roles que tienen los diferentes subtipos de desacetilasas. El MS-275 actúa predominantemente en el subtipo HDAC1,¹²⁵ mientras que el fingolimod puede inhibir distintos subtipos de estas proteínas.¹²⁰ El subtipo HDAC1 regula de manera positiva la extinción del miedo, de modo que entre mayor sea su concentración,

se facilita más el proceso. Por lo tanto, si se inhibe esta enzima, se tienen efectos contraproducentes para la extinción.¹²⁴

Otros subtipos pueden tener el efecto contrario en la memoria.^{126,127} Por lo tanto, al ser inhibidos junto con la HDAC1 por el fingolimod (al igual que pasa con la tricostatina A, otro inhibidor no selectivo de estas enzimas), el efecto neto es a favor de la extinción.¹²⁴

Todos los compuestos que se han descrito anteriormente en este artículo son solo una muestra de lo que se está investigando tanto clínica como preclínicamente con relación con la extinción del miedo. Sin embargo, la lista de compuestos estudiados en torno a este proceso continúa ampliándose. En este sentido, es posible que en un futuro la terapia farmacológica en torno a la extinción sea parte de los regímenes de tratamiento del TEPT.

5. Conclusiones

Los vacíos que hasta ahora existen en torno al TEPT han promovido la investigación y han expuesto nuevas perspectivas acerca de este trastorno, su fisiopatología y su abordaje terapéutico. Nuevas hipótesis, como la que se expone al inicio de este trabajo acerca del posible papel de la neurogénesis en relación con la generación del TEPT, dan nuevos puntos de partida para comprender el trastorno y tratarlo de una manera más eficiente. En este sentido, las investigaciones a partir de los modelos animales también se han mejorado, de manera que los datos que se obtienen son cada vez más precisos. Con la incorporación de modelos (como el estudio de vocalizaciones y la integración de componentes de socialización) a otros ya existentes (como los farmacológicos), se ha logrado abordar de una forma más integral el estudio del TEPT.

De esta manera, poco a poco se podrían ir resolviendo los problemas que se presentan con muchos medicamentos utilizados en enfermedades psiquiátricas: el no saber con exactitud el mecanismo mediante el cual mejoran los síntomas (o bien, los extinguen) de ciertas enfermedades considerando su fisiopatología

específica. En este sentido, por ejemplo, se está dando una respuesta sobre el mecanismo de los ISRS en el TEPT por medio de la hipótesis de la neurogénesis.

Asimismo, están surgiendo nuevas alternativas terapéuticas debido a una mejor comprensión del TEPT, como por ejemplo el proceso de extinción. Sin embargo, muchos de los tratamientos farmacológicos propuestos en torno a la extinción del miedo, tienen el mismo problema que el tratamiento clásico del TEPT: el mecanismo por el cual son eficientes todavía no está totalmente esclarecido. Sin embargo, se debe tener presente la novedad de estas teorías, ya que a pesar de que se está aportando información valiosa, se debe recalcar la importancia de seguir investigando a profundidad para seguir obteniendo evidencia que permita explicar la efectividad de los tratamientos en el manejo del TEPT. Así, lograr obtener no solamente una efectividad en los tratamientos, sino también una explicar por qué se da esa efectividad en cuanto a disminución o extinción de los síntomas (dependiendo del objetivo terapéutico), podrá hacer que los mecanismos mediante los cuales funcionan, sean cada vez más precisos, con menos efectos secundarios y podrán utilizarse en momentos particulares en el desarrollo de los síntomas del TEPT.

6. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

7. Agradecimientos

Los autores agradecen al PhD. Jaime Fornaguera Triás por su apoyo en la lectura y sugerencias sobre la elaboración del presente artículo.

8. Referencias

1. Cohen H, Zohar J. An Animal Model of Posttraumatic Stress Disorder: The Use of Cut-Off Behavioral Criteria. *Ann N Y Acad Sci* 2004 1032: 167-78.

2. Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, Hen R. Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat neurosci* 2012 15: 1613-20.
3. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 2005 62 (6), 593-602.
4. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Washington, D.C.: Editorial Médica Panamericana 2013.
5. VanElzakker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiol Learn Mem* 2014 113: 3-18.
6. Olff M. Bonding after trauma: On the role of social support and the oxytocin system in traumatic stress. *Eur J Psychotraumatol* 2012 3: 10.3402/ejpt.v3i0.18597
7. Olsson A, Phelps EA. Social learning of fear. *Nat neurosci* 2007 10: 1095-102.
8. Jovanovic T, Ely T, Fani N, Glover EM, Gutman D, Tone EB, Ressler KJ. Reduced neural activation during an inhibition task is associated with impaired fear inhibition in a traumatized civilian sample. *Cortex* 2013 49: 1884-91.
9. Kong E, Monje FJ, Hirsch J, Pollak DD. Learning not to fear: neural correlates of learned safety. *Neuropsychopharmacology* 2014 39: 515-27.
10. Wöhr M, Scattoni ML. Behavioural methods used in rodent models of autism spectrum disorders: current standards and new developments. *Behav Brain Res* 2013 251: 5-17.
11. Burgdorf J, Kroes RA, Moskal JR, Pfaus JG, Brudzynski SM, Panksepp J. Ultrasonic vocalizations of rats (*Rattus norvegicus*) during mating, play, and aggression: Behavioral concomitants, relationship to reward, and self-administration of playback. *J Comp Psychol* 2008 122: 357-67.
12. Anacker, C., & Hen, R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility—linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci* 2017 18(6), 335.
13. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?. *Nat Rev Neurosci* 2010 11: 339-50.
14. Aimone JB, Deng W, Gage FH. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron* 2011 70: 589-96.
15. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat neurosci* 2006 9: 723-27.
16. Blanchard RJ, Blanchard DC, Agullana R, Weiss SM. Twenty-two kHz alarm cries to presentation of a predator, by laboratory rats living in visible burrow systems. *Physiol Behav* 1991 50: 967-72.
17. Wöhr M, Schwarting RK. Ultrasonic communication in rats: can playback of 50-kHz calls induce approach behavior?. *PLoS One* 2007 2: e1365.
18. Akirav, I., Maroun, M. The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plast* 2007 doi: 10.1155/2007/30873

19. Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev* 1999 23: 743-60.
20. Fanselow MS, Ponnusamy R. The use of conditioning tasks to model fear and anxiety. En: Manahan-Vaughan D, *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Academic Press 2008 17: 29-48.
21. Pietersen C, Bosker F, Postema F, Den Boer J. Fear conditioning and shock intensity: the choice between minimizing the stress induced and reducing the number of animals used. *Lab Anim* 2006 40: 180-5.
22. Zeggio L, Monteiro K, Lima T, Vecchio R, Menezes MG. Interaction between glutamatergic-NMDA and cholinergic-muscarinic systems in classical fear conditioning. *Brain Res Bull* 2008 77: 71-6.
23. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000 23: 155-84.
24. Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci* 2001 24: 897-931.
25. Brudzynski SM. Ethotransmission: communication of emotional states through ultrasonic vocalization in rats. *Curr Opin Neurobiol* 2013 23: 310-7.
26. Wöhr M, Engelhardt KA, Seffer D, Sungur AÖ, Schwarting RK. Acoustic communication in rats: effects of social experiences on ultrasonic vocalizations as socio-affective signals. En: Wöhr M and Krach S, *Social Behavior from Rodents to Humans*. Springer International Publishing 2015 67-89.
27. Endres T, Widmann K, Fendt M. Are rats predisposed to learn 22 kHz calls as danger-predicting signals?. *Behav Brain Res* 2007 185: 69-75.
28. Schwarting RK, Jegan N, Wöhr M. Situational factors, conditions and individual variables which can determine ultrasonic vocalizations in male adult Wistar rats. *Behav Brain Res* 2007 182: 208-22.
29. Brudzynski SM. Principles of rat communication: quantitative parameters of ultrasonic calls in rats. *Behav Genet*, 2005 35: 85-92.
30. Chen X, Li Y, Li S, Kirouac GJ. Early fear as a predictor of avoidance in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Behav Brain Res* 2012 226: 112-117.
31. Simola N. Rat Ultrasonic Vocalizations and Behavioral Neuropharmacology: From the Screening of Drugs to the Study of Disease. *Curr Neuropharmacol* 2015 13: 164-79.
32. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L, Cummings R, Le D, Pon A, Knox C, Wilson M. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res* 2018 46: D1074-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>.
33. Jelen P, Soltysik S, Zagrodzka J. 22-kHz ultrasonic vocalization in rats as an index of anxiety but not fear: behavioral and pharmacological modulation of affective state. *Behav Brain Res* 2003 141: 63-72. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00321-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00321-2)
34. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S, Sager C, Amos T. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1)

- Disponibile en: 10.1002/14651858.CD002795.pub2. traumatic stress in rats. *Neuroscience* 2013 236: 298–312.
35. Carey P, Suliman S, Ganesan K, Seedat S, Stein DJ. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2012 27: 386-91.
 36. Bremner JD, Vermetten E. Neuroanatomical Changes Associated with Pharmacotherapy in Posttraumatic Stress Disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2004 1032: 154–7.
 37. Ipser JC, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Int J Neuropsychopharmacol* 2012 15: 825–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1461145711001209>
 38. Steele III FF, Whitehouse SC, Aday JS, Prus AJ. Neurotensin NTS1 and NTS2 receptor agonists produce anxiolytic-like effects in the 22-kHz ultrasonic vocalization model in rats. *Brain Res* 2017 1658: 31–5.
 39. Ferraro L, Beggiano S, Tomasini MC, Fuxe K, Tanganelli S, Antonelli T. Neurotensin regulates cortical glutamate transmission by modulating N-methyl-D-aspartate receptor functional activity: an in vivo microdialysis study. *J Neurosci Res* 2011 89: 1618–26.
 40. Hirsch D, Zukowska Z. NPY and Stress 30 Years Later: The Peripheral View. *Cell Mol Neurobiol* 2012 32: 645-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9793-z>
 41. Serova LI, Tillinger A, Alauf LG, Laukova M, Keegan K, Sabban EL. Single Intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to
 42. Krystal JH, Neumeister A. Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain Res* 2009 1293: 13-23.
 43. Serova LI, Laukova M, Alauf LG, Pucillo L, Sabbann EL. Intranasal neuropeptide Y reverses anxiety and depressive-like behavior impaired by single prolonged stress PTSD model. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 24: 142–7.
 44. Desai SJ, Borkar CD, Nakhate KT, Subhedar NK, Kokare DM. Neuropeptide Y attenuates anxiety- and depression-like effects of cholecystokinin-4 in mice. *Neuroscience* 2014 277: 818-30.
 45. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999 160: 1–12.
 46. Kehne JH, Coverdale S, McCloskey TC, Hoffman DC, Cassella JV. Effects of the CRF1 receptor antagonist, CP 154,526, in the separation-induced vocalization anxiolytic test in rat pups. *Neuropharmacology* 2000 39: 1357–67.
 47. Ramírez-Rodríguez G, Laguna-Chimal J, Vega-Rivera N, Ortiz-López L, Méndez-Cuesta L, Estrada-Camarena E, Babu H. Los fármacos antidepresivos como reguladores de la neurogénesis hipocámpica de roedores y humanos adultos. *Salud Ment* 2011 34: 497-506.
 48. Viar Fogaça M, Galve-Roperh I, Silveira Guimarães F, Campos AC. Cannabinoids, Neurogenesis and Antidepressant Drugs: Is there a Link?. *Curr Neuropharmacol* 2013 11: 263-75.

49. Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol psychiatry* 2003 54: 693-702.
50. Jibson MD. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham, MA. (Accesado en Julio 09, 2018.)
51. Jibson MD. Second-generation antipsychotic medications: pharmacology, administration, and side effects. En: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham, MA. (Accesado en Julio 09, 2018.)
52. Peng Z, Zhang R, Wang H, Chen Y, Xue F, Wang L, Yang F, Chen Y, Liu L, Kuang F, Tan Q. Ziprasidone ameliorates anxiety-like behaviors in a rat model of PTSD and up-regulates neurogenesis in the hippocampus and hippocampus-derived neural stem cells. *Behav Brain Res* 2013 244: 1–8.
53. Wang HD, Dunnivant FD, Jarman T, Deutch AY. Effects of Antipsychotic Drugs on Neurogenesis in the Forebrain of the Adult Rat. *Neuropsychopharmacology* 2004 29: 1230–8.
54. Andres-Mach M, Haratym-Maj A, Zagaja M, Rola R, Maj M, Chroscinska-Krawczyk M, Luszczki JJ. ACEA (a highly selective cannabinoid CBI receptor agonist) stimulates hippocampal neurogenesis in mice treated with antiepileptic drugs. *Brain Res* 2015 1624, 86–94.
55. Loflin MJ, Babson KA, Bonn-Miller MO. Cannabinoids as therapeutic for PTSD. *Curr Opin Psychol* 2017 14: 78-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2016.12.001>.
56. Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav* 2005 81: 331 – 42.
57. Ganasen KA, Ipser JC, Stein DJ. Augmentation of cognitive behavioral therapy with pharmacotherapy. *Psychiatr Clin North Am* 2010 33: 687-99.
58. Quirk G, Paré D, Richardson R, Herry C, Monfils M, Schiller D, Vicentic A. Erasing fear memories with extinction training. *J Neurosci* 2010 30 14993-7.
59. Graham BM, Milad MR. The study of fear extinction: implications for anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2011 168: 1255-65.
60. Milad MR, Rosenbaum BL, Simon NM. Neuroscience of fear extinction: implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. *Behav Res Ther* 2014 62: 17-23.
61. Myers KM, Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Mol psychiatry* 2007 12: 120-50.
62. Fiorenza NG, Rosa J, Izquierdo I, Myskiw JC. Modulation of the extinction of two different fear-motivated tasks in three distinct brain areas. *Behav Brain Res* 2012 232: 210-6.
63. Burgos-Robles A, Vidal-Gonzalez I, Santini E, Quirk GJ. Consolidation of fear extinction requires NMDA receptor-dependent bursting in the ventromedial prefrontal cortex. *Neuron* 2007 53: 871-80.
64. Liu JL, Li M, Dang XR, Wang ZH, Rao ZR, Wu SX, Li YQ, Wang W. A NMDA receptor antagonist, MK-801 impairs

- consolidating extinction of auditory conditioned fear responses in a Pavlovian model. *PLoS One* 2009 4: e7548.
65. Walker DL, Ressler KJ, Lu KT, Davis M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci* 2002 22: 2343-51.
 66. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education, New York. 2018. Accesible en: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/>
 67. Difede J, Cukor J, Wyka K, Olden M, Hoffman H, Lee FS, Altemus M. D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 2014 39: 1052-8.
 68. Figley C. *Encyclopedia of trauma*. SAGE, Thousand Oaks. 2012 pp 789-90.
 69. Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, Norrholm SD, Gerardi M, Dunlop B, Davis M, Bradley B, Duncan EJ, Rizzo A, Ressler KJ. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. *Am J Psychiatry* 2014 171: 640-8.
 70. Inslicht S, Niles A, Metzler T, Milad M, Orr SP, Marmar C, Neylan T. S14. Randomized Controlled Trial of Hydrocortisone and D-Cycloserine on Fear Extinction in PTSD. *Biol Psychiatry* 2018 83: S352.
 71. Akirav I, Raizel H, Maroun M. Enhancement of conditioned fear extinction by infusion of the GABAA agonist muscimol into the rat prefrontal cortex and amygdala. *Eur J Neurosci* 2006 23: 758-64.
 72. Sierra-Mercado D, Padilla-Coreano N, Quirk GJ. Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology* 2011 36: 529-38.
 73. Thompson BM, Baratta MV, Biedenkapp JC, Rudy JW, Watkins LR, Maier SF. Activation of the infralimbic cortex in a fear context enhances extinction learning. *Learn Mem* 2010 17: 591-9.
 74. Chang CH, Maren S. Medial prefrontal cortex activation facilitates re-extinction of fear in rats. *Learn Mem* 2011 18: 221-5
 75. Makkar SR, Zhang SQ, Cranney J. Behavioral and neural analysis of GABA in the acquisition, consolidation, reconsolidation, and extinction of fear memory. *Neuropsychopharmacology* 2010 35: 1625-52.
 76. Heaney CF, Bolton MM, Murtishaw AS, Sabbagh JJ, Magcalas CM, Kinney JW. Baclofen administration alters fear extinction and GABAergic protein levels. *Neurobiol Learn Mem* 2012 98 (3): 261-71.
 77. Zhang J, Tan L, Ren Y, Liang J, Lin R, Feng Q, Zhou J, Hu F, Ren J, Wei C, Yu T, Zhuang Y, Bettler B, Wang F, Luo M. Presynaptic excitation via GABAB receptors in habenula cholinergic neurons regulates fear memory expression. *Cell* 2016 166: 716-28.
 78. Maren S, Holmes A. Stress and fear extinction. *Neuropsychopharmacology* 2016 41: 58.

79. Joëls M, Fernández G, Roozendaal B. Stress and emotional memory: a matter of timing. *Trends Cogn Sci* 2011 15: 280-8.
80. Holmes A, Quirk GJ. Pharmacological facilitation of fear extinction and the search for adjunct treatments for anxiety disorders-the case of yohimbine. *Trends Pharmacol Sci* 2010 31: 2-7.
81. Smits JA, Rosenfield D, Davis ML, Julian K, Handelsman PR, Otto MW, Tuerk P, Shiekh M, Rosenfield B, Hoffman SG, Powers MB. Yohimbine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2014 75: 840-6.
82. Meyerbroeker K, Powers MB, Van Stegeren A, Emmelkamp PM. Does yohimbine hydrochloride facilitate fear extinction in virtual reality treatment of fear of flying? A randomized placebo-controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012 81: 29-37.
83. Tuerk PW, Wangelin BC, Powers MB, Smits JA, Acierno R, Myers US, Orr SP, Foa EB, Hamner MB. Augmenting treatment efficiency in exposure therapy for PTSD: a randomized double-blind placebo-controlled trial of yohimbine HCl. *Cogni Behav Ther* 2018: 351-71.
84. Jia M, Smerin SE, Zhang L, Xing G, Li X, Benedek D, Ursano R, Li H. Corticosterone mitigates the stress response in an animal model of PTSD. *J Psychiatr Res* 2015 60: 29-39.
85. Roozendaal B, Okuda S, De Quervain DF, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*, 2006 138: 901-10.
86. Dominique JF, Aerni A, Schelling G, Roozendaal B. Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Fron Neuroendocrin* 2009 30: 358-70.
87. Yang YL, Chao PK, Lu KT. Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 2006 31: 912-24.
88. Yang YL, Chao PK, Ro LS, Wo YYP, Lu KT. Glutamate NMDA receptors within the amygdala participate in the modulatory effect of glucocorticoids on extinction of conditioned fear in rats. *Neuropsychopharmacology* 2007 32: 1042-51.
89. Liu JF, Yang C, Deng JH, Yan W, Wang HM, Luo YX, Luo YX, Shi HS, Meng SQ, Chai BS, Fang Q, Chai N, Xue YX, Sun J, Chen C, Wang XY, Wang JS, Lu L. Role of hippocampal β -adrenergic and glucocorticoid receptors in the novelty-induced enhancement of fear extinction. *J Neurosci* 2015 35: 8308-21.
90. Surís A, North C, Adinoff B, Powell CM, Greene R. Effects of exogenous glucocorticoid on combat-related PTSD symptoms. *Ann Clin Psychiatry* 2010 22: 274-9.
91. Surís A, Holliday R, Adinoff B, Holder N, North CS. Facilitating Fear-Based Memory Extinction With Dexamethasone: A Randomized Controlled Trial in Male Veterans With Combat-Related PTSD. *Psychiatry* 2017 80: 399-410.
92. Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA, Ressler KJ. Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 2005 30: 516-24.

93. Pamplona FA, Bitencourt RM, Takahashi RN. Short-and long-term effects of cannabinoids on the extinction of contextual fear memory in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 2008 90: 290-3.
94. Gunduz-Cinar O, Flynn S, Brockway E, Kaugars K, Baldi R, Ramikie TS, et al. Fluoxetine Facilitates Fear Extinction Through Amygdala Endocannabinoids. *Neuropsychopharmacology*. 2015 41:1598-609.
95. Busquets-Garcia A, Puighermanal E, Pastor A, de la Torre R, Maldonado R, Ozaita A. Differential Role of Anandamide and 2-Arachidonoylglycerol in Memory and Anxiety-like Responses. *Biol Psychiatry*. 2011 70:479 - 86.
96. Hartley ND, Gunduz-Cinar O, Halladay L, Bukalo O, Holmes A, Patel S. 2-arachidonoylglycerol signaling impairs short-term fear extinction. *Transl Psychiatry* 2016 6:e749.
97. Jenniches I, Ternes S, Albayram O, Otte DM, Bach K, Bindila L, Michel K, Lutz B, Bilkei-Gorzo A, Zimmer A. Anxiety, Stress, and Fear Response in Mice With Reduced Endocannabinoid Levels. *Biol Psychiatry*. 2016 79:858 - 68.
98. Cavener VS, Gaulden A, Pennipede D, Jagasia P, Uddin J, Marnett LJ, et al. Inhibition of Diacylglycerol Lipase Impairs Fear Extinction in Mice. *Front Neurosci*. 2018 12:479.
99. Klumpers F, Denys D, Kenemans JL, Grillon C, van der Aart J, Baas JM. Testing the effects of Δ^9 -THC and D-cycloserine on extinction of conditioned fear in humans. *J Psychopharmacol* 2012 26: 471-8.
100. Rabinak CA, Angstadt M, Sripada CS, Abelson JL, Liberzon I, Milad MR, Phan KL. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology* 2013 64:396-402.
101. Rabinak CA, Angstadt M, Lyons M, Mori S, Milad MR, Liberzon I, Phan KL. Cannabinoid modulation of prefrontal–limbic activation during fear extinction learning and recall in humans. *Neurobiol Learn Mem* 2014 113: 125-34.
102. Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018 84: 221-8.
103. Schenk S, Newcombe D. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Psychiatry. *J Clin Psychopharmacol* 2018 38: 632–638.
104. Young MB, Andero R, Ressler KJ, Howell LL. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. *Transl Psychiatry* 2015 5:e634.
105. Hake HS, Davis JKP, Wood RR, Tanner MK, Loetz EC, Sanchez A, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. *Physiol Behav* 2019 199:343-50.
106. McCann UD, Ricaurte GA. Effects of MDMA on the Human Nervous System. En: Madras B y Kuhar M, *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System*. Boston: Academic Press 2014 475-97.
107. Weber G, Johnson B, Yamamoto B, Gudelsky G. Effects of Stress and MDMA on Hippocampal Gene Expression. *Biomed Res Int* 2014 2014. doi: 10.1155/2014/141396
108. Curry DW, Young MB, Tran AN, Daoud GE, Howell LL. Separating the agony

- from ecstasy: R(-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine has prosocial and therapeutic-like effects without signs of neurotoxicity in mice. *Neuropharmacology* 2018 128:196-206.
109. Mithoefer, MC, Jerome, L, Ruse, JM. MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of posttraumatic stress disorder: A revised teaching manual draft. 2011. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.377.8045&rep=rep1&type=pdf> (accesado 3 de julio, 2019)
110. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 2013 27: 28-39.
111. Mithoefer, M., Mithoefer, A., Feduccia, A., Jerome, L., Wagner, M., & Wymer, J. et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*, 2018 5(6): 486-497. doi: 10.1016/s2215-0366(18)30135-4
112. Mithoefer, M., Wagner, M., Mithoefer, A., Jerome, L., Martin, S., & Yazar-Klosinski, B. et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *Journal Of Psychopharmacology*, 2012 27(1), 28-39. doi: 10.1177/0269881112456611
113. Wei W, Coelho CM, Li X, Marek R, Yan S, Anderson S, Bredy TW. p300/CBP-associated factor selectively regulates the extinction of conditioned fear. *J Neurosci* 2012 32: 11930-41.
114. Rudenko A, Dawlaty MM, Seo J, Cheng AW, Meng J, Le T, Tsai LH. Tet1 is critical for neuronal activity-regulated gene expression and memory extinction. *Neuron* 2013 79: 1109-22.
115. Lattal KM, Wood MA. Epigenetics and persistent memory: implications for reconsolidation and silent extinction beyond the zero. *Nat neurosci* 2013 16: 124-9.
116. Whittle N, Singewald N. HDAC inhibitors as cognitive enhancers in fear, anxiety and trauma therapy: where do we stand? *Biochem Soc Trans* 2014: 569-81.
117. Fujita Y, Morinobu S, Takei S, Fuchikami M, Matsumoto T, Yamamoto S, Yamawaki S. Vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, facilitates fear extinction and enhances expression of the hippocampal NR2B-containing NMDA receptor gene. *J Psychiatr Res* 2012 46: 635-43.
118. Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, Stein JM, Fabian SA, Attner MA., Cabrera SM, McDonough CB, Brindle PK, Abel T, Wood MA. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB: CBP-dependent transcriptional activation. *J Neurosci* 2007 27: 6128-40.
119. Sagarkar S, Balasubramanian N, Mishra S, Choudhary AG, Kokare DM, Sakharkar AJ. Repeated mild traumatic brain injury causes persistent changes in histone deacetylase function in hippocampus: Implications in learning and memory deficits in rats. *Brain Res* 2019 1711:183-92.

120. Hait NC, Wise LE, Allegood JC, O'Brien M, Avni D, Reeves TM, Knapp PE, Lu J, Luo C, Miles MF, Milstien S, Lichtman AH, Spiegel S. Active, phosphorylated fingolimod inhibits histone deacetylases and facilitates fear extinction memory. *Nat Neurosci* 2014 17: 971-80.
121. Whittle N, Schmuckermair C, Cinar OG, Hauschild M, Ferraguti F, Holmes A, Singewald N. Deep brain stimulation, histone deacetylase inhibitors and glutamatergic drugs rescue resistance to fear extinction in a genetic mouse model. *Neuropharmacology* 2013 64: 414-23.
122. Bredy TW, Wu H, Crego C, Zellhoefer J, Sun YE, Barad M. Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learn Mem* 2007 14: 268-276.
123. Bredy TW, Barad M. The histone deacetylase inhibitor valproic acid enhances acquisition, extinction, and reconsolidation of conditioned fear. *Learn Mem* 2008 15: 39-45.
124. Bahari-Javan S, Maddalena A, Kerimoglu C, Wittnam J, Held T, Bähr M, Sananbenesi F. HDAC1 regulates fear extinction in mice. *J Neurosci* 2012 32: 5062-73.
125. Khan N, Jeffers M, Kumar S, Hackett C, Boldog F, Khramtsov N, Finn PW. Determination of the class and isoform selectivity of small-molecule histone deacetylase inhibitors. *Biochem J* 2008 409: 581-9.
126. Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, Dannenberg JH, Joseph N, Gao J, Bradner JE. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature* 2009 459: 55-60.
127. McQuown SC, Barrett RM, Matheos DP, Post RJ, Rogge GA, Alenghat T, Wood MA. HDAC3 is a critical negative regulator of long-term memory formation. *J Neurosci* 2011 31: 764-74.