

Caracterización de GABA en la corteza prefrontal ventromedial y su relación con depresión, ansiedad y estrés

Anguiano-Sosa, I.; Reyes-Aguilar, A.

Resumen: El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor del Sistema Nervioso Central (SNC) y sus niveles de concentración en el cerebro fluctúan a lo largo de la vida. Alteraciones en el sistema gabaérgico en la Corteza Prefrontal Ventromedial (CPFvm) se han asociado con trastornos del ánimo como depresión y ansiedad. El objetivo de este estudio para caracterizar los niveles de GABA y sus componentes asociados (GABA+) mediante Espectroscopia de Protones por Resonancia Magnética (1H-MRS) en la CPFvm, así como analizar su relación con síntomas de depresión, ansiedad y estrés. Se analizaron 22 participantes adultos sanos de entre 25 y 35 años de edad. Se aplicaron escalas para evaluación de depresión, ansiedad y estrés y se correlacionaron los puntajes obtenidos con las concentraciones de GABA+ para analizar las diferencias entre grupos.

Objetivo: Analizar la relación entre los puntajes de las escalas de depresión, ansiedad y estrés con los niveles de GABA en la CPFvm

Metodos: Participaron hombres y mujeres, entre 25 y 35 años de edad, con dominancia manual diestra y sin enfermedades neurológicas diagnosticadas. A los participantes se les aplicó primero un cuestionario de datos generales y fueron excluidos bajo los siguientes criterios: estar bajo tratamiento farmacológico; presentar algún trastorno mental diagnosticado o historial de uso crónico de drogas, mujeres bajo tratamiento hormonal durante los últimos 3 meses o embarazo; presión arterial alta o baja; cualquier otra contraindicación respecto a la resonancia magnética. La etapa del ciclo menstrual también influye en los niveles de GABA, por lo que la espectroscopia se realizó de 3-5 días a partir de la última menstruación.

Se aplicaron las siguientes escalas: Inventario de Depresión de Beck (IDB), en la versión estandarizada por Jurado et al. (1998); Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado (IDARE)(Spielberger y Diaz-Guerrero, 1975); y el Escala de Estrés Percibido (PSS) (Cohen et al., 1983) para medir niveles percibidos de depresión, ansiedad y estrés, respectivamente.

Los experimentos de resonancia se llevaron a cabo en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM. Para la adquisición y reporte de datos de espectroscopia se siguieron los lineamientos *MRSimMRS* (Lin et al., 2021). Antes de la adquisición de espectroscopia se obtiene una imagen estructural anatómica, para localización, de alta resolución en 3D con contraste para T1 (*3D-T1-weighted*).

El Voxel (volumen) de Interés (VOI) está centrado en la CPFvm en la región subgenual con un volumen de 3x3x3cm y orientación coronal. La señal de GABA está coeditada junto con GSH mediante la secuencia HERMES con TR/TE=2000/80 ms; se tomaron 320 promedios totales con 80 promedios por subespectro El preprocesamiento, análisis y cuantificación se realizó tomando en cuenta las recomendaciones de Near et al. (2021). Para el análisis, se utilizó el software Osprey 2.4.0 (Oeltzschner et al., 2020)

Las mediciones demográficas de edad y género se compararon entre los distintos puntos de corte para cada una de las escalas usando prueba de Wilcoxon de muestra independiente. Se realizó una correlación de Kendall y poliserial para examinar la relación entre los metabolitos y los puntajes de cada escala. Para todas las pruebas se usó el estadístico $p < 0,05$

Resultados: 64 participantes adultos respondieron las tres escalas: 25 hombres y 39 mujeres; de los cuales se obtuvieron 39 espectrografías. Sin embargo sólo 22 tuvieron calidad aceptable. A pesar de no referir enfermedades diagnosticadas 41 % han presentado síntomas asociados a ansiedad. En cuanto el consumo de sustancias, las más mencionadas fueron café/té (86 %) y alcohol (41 %).

En cuanto a las escalas, la puntuación mediana del inventario de depresión de Beck fue de 28. Para los hombres la mediana fue de 27 y para las mujeres de 29.

Para el IDARE la escala de estado tiene una mediana de 32 y la de rasgo de 39 ambas con una puntuación de ansiedad media. Para la escala de estrés percibido se tiene una mediana de 17.5 con una diferencia entre hombres y mujeres. Los hombres presentan una mediana de 12 y las mujeres de 19.

Respecto al análisis de espectroscopia, los parámetros que se tomaron en consideración para evaluar la calidad de señal por grupo fueron: la razón señal-ruido (SNR); la amplitud a mitad del máximo de creatina (CR_FWHM) y la amplitud a mitad del máximo de agua (water_FWHM).

De acuerdo con las fracciones de volumen de tejido analizado dentro del voxel se dividió de la siguiente manera: materia gris (promedio 54 %); materia blanca (promedio 34 %) y líquido cefalorraquídeo (promedio 12 %). Para cuantificar los metabolitos se utilizó la escala molal, usando el agua con corrección de tejido. Para los hombres con un promedio de 2.06 y una desviación estándar de 2.33, para las mujeres el promedio fue de 1.96 y una desviación estándar de 2.51.

Para la correlación con las escalas, no se encontró relación entre los niveles de GABA con las puntuaciones totales, ni tampoco correlación significativa entre GABA y glutamato, usando el ajuste de Holm para los valores de p. Pero sí entre las puntuaciones de las escalas entre sí.

Conclusiones: Los métodos de edición son muy susceptibles al movimiento, además sólo puede detectar una región, normalmente de 2cm^3 . Al mismo tiempo se ha mostrado que los tiempos de relajación T2 de los metabolitos varían de acuerdo con la región del cerebro (Dhamala et al., 2019). La mayor parte de la señal de GABA probablemente proviene de las interneuronas, sobre el significado biológico de su disminución se han propuesto dos teorías [Hassler, 2007]: La pérdida de interneuronas o una mayor inhibición GABAérgica intracelular. Aún no se conoce la variación fisiológica normal de GABA ni la específica para ciertas regiones del cerebro (Schür et al., 2016). Los efectos del estrés crónico dependiendo de diferentes factores entre los que se encuentran: la etapa en la que ocurre, la duración del mismo y el momento en el que se manifiesta y evalúa (Sheth et al., 2017). Ya que la mayoría de los estudios de estrés crónico son transversales, hacen falta más estudios longitudinales para observar las diferencias en el desarrollo a lo largo de la vida.

Referencias

- Cohen, S., Kamarck, T. y Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Dhamala, E., Abdelkefi, I., Nguyen, M., Hennessy, T. J., Nadeau, H. y Near, J. (2019). Validation of in vivo MRS measures of metabolite concentrations in the human brain. *NMR in Biomedicine*, 32(3), e4058. <https://doi.org/10.1002/nbm.4058>
- Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. y Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3), 26–31. http://132.247.16.48/index.php/salud_mental/article/view/706
- Lin, A., Andronesi, O., Bogner, W., Choi, I.-Y., Coello, E., Cudalbu, C., Juchem, C., Kemp, G. J., Kreis, R., Kršák, M., Lee, P., Maudsley, A. A., Meyerspeer, M., Mlynarik, V., Near, J., Öz, G., Peek, A. L., Puts, N. A., Ratai, E.-M. . . . Mullins, P. G. (2021). Minimum Reporting Standards for in vivo Magnetic Resonance Spectroscopy (MRSinMRS): Experts' consensus recommendations. *NMR in Biomedicine*, 34(5), e4484. <https://doi.org/10.1002/nbm.4484>
- Near, J., Harris, A. D., Juchem, C., Kreis, R., Marjańska, M., Öz, G., Slotboom, J., Wilson, M. y Gasparovic, C. (2021). Preprocessing, analysis and quantification in single-voxel magnetic resonance spectroscopy: experts' consensus recommendations. *NMR in Biomedicine*, 34(5), e4257. <https://doi.org/10.1002/nbm.4257>
- Oeltzschner, G., Zöllner, H. J., Hui, S. C. N., Mikkelsen, M., Saleh, M. G., Tapper, S. y Edden, R. A. E. (2020). Osprey: Open-source processing, reconstruction & estimation of magnetic resonance spectroscopy data. *Journal of Neuroscience Methods*, 343, 108827. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108827>
- Schür, R. R., Draisma, L. W. R., Wijnen, J. P., Boks, M. P., Koevoets, M. G. J. C., Joëls, M., Klomp, D. W., Kahn, R. S. y Vinkers, C. H. (2016). Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic

- literature review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Human Brain Mapping*, 37(9), 3337–3352. <https://doi.org/10.1002/hbm.23244>
- Sheth, C., McGlade, E. y Yurgelun-Todd, D. (2017). Chronic Stress in Adolescents and Its Neurobiological and Psychopathological Consequences: An RDoC Perspective. *Chronic Stress*, 1, 247054701771564. <https://doi.org/10.1177/2470547017715645>
- Spielberger, C. y Diaz-Guerrero, R. (1975). *IDARE: Inventario de Ansiedad: Rasgo-Estado (IDARE: Stait-Trait Inventory)*. El Manual Moderno.