



Volumen de distribución total de monoaminoxidasa B en la corteza prefrontal del paciente con trastorno depresivo mayor

► El trastorno depresivo mayor (TDM) es la principal causa de muerte y discapacidad en los países de ingresos moderados a altos como resultado de una alta prevalencia en la vida del 15% y tasas de resistencia al tratamiento del 50%. La monoaminoxidasa B (MAO-B), una proteína de alta densidad de 520 aminoácidos, ubicada principalmente en la membrana mitocondrial externa dentro de los astrocitos y las neuronas liberadoras de serotonina tiene funciones clave en la generación de señalización oxidativa por la producción de peróxido de hidrógeno y el metabolismo de las monoaminas.

La hipótesis principal fue que la MAO-B V_T medida con [^{11}C] SL25.1188 PET, está elevada en la CPF de EPM secundarios a TDM de inicio temprano. La segunda hipótesis fue que una mayor MAO-B V_T en la CPF se asocia con una mayor duración de la enfermedad. El tercer objetivo fue investigar las diferencias en la MAO-B V_T entre EDM y la salud en otras regiones de materia gris del cerebro.

Se trata de un estudio de casos y controles realizado entre 2014 y 2018. Se estudiaron 20 pacientes con EDM no medicados secundarios a TDM sin comorbilidades psiquiátricas y 20 controles sanos, entre 19 y 66 años. No fumaban, presentaban buena salud física, libres de drogas y medicamentos en el último mes, excepto los anticonceptivos orales. Fueron reclutados en Toronto, Ontario, Canadá.

El diagnóstico se verificó por medio del *DSM-IV* y se confirmó mediante una entrevista con un psiquiatra. Los pacientes tenían TDM de inicio temprano y puntuación mínima de 16 en la Escala de Clasificación de Depresión de Hamilton de 17 ítems.

Se utilizó un sistema de escáner PET tridimensional de alta resolución (HRRT; CPS/Siemens). Después de la exploración de la transmisión, [^{11}C] SL25.1188 se infundió por vía intravenosa durante un período de 30 segundos a una velocidad constante utilizando una bomba de infusión Harvard (Harvard Apparatus).

Para la primera hipótesis principal, la MAO-B V_T en la CPF se comparó entre los grupos mediante el análisis de varianza (ANOVA) para evaluar el efecto del grupo. Además, para comparar la MAO-B V_T entre los EDM y la salud en un rango más amplio de regiones, incluyendo el CPF, la corteza cingulada anterior, el estriado ventral y el putamen dorsal, se aplicó un ANOVA de medidas repetidas con el MAO-B V_T regional como la forma repetida. Para evaluar la asociación de la duración de la enfermedad con MAO-B V_T en el PFC, se aplicó un análisis de covarianza (ANCOVA) con la duración de la enfermedad como covariable.

Nuestro principal hallazgo es que la MAO-B V_T está sólidamente elevada en la CPF durante los EDM del TDM. Las diferencias entre los EDM y la salud fueron más prominentes en las regiones corticales proximales a la CPF ventrolateral y en el tálamo. El hallazgo secundario es que la mayor duración de la enfermedad MDD se asocia con una mayor CPF MAO-B V_T . Este último hallazgo fue prominente en las regiones corticales y el tálamo.

La MAO-B V_T sólidamente elevada en el CPF de EDM es importante porque el nivel elevado de MAO-B está implicado en el deterioro de la función mitocondrial, la síntesis de productos neurotóxicos y la desregulación de las monoaminas no serotoninérgicas.

Con el 50% (10 de 20) de los casos de EDM en el presente documento que tienen valores de CPF MAO-B V_T que exceden el valor más alto de MAO-B V_T valores de controles sanos, existe la oportunidad de desarrollar y reutilizar inhibidores de MAO-B selectivos para el EDM.

La mayor duración de la enfermedad se asoció con una mayor MAO-B V_T en la CPF, así como en la mayoría de las demás regiones corticales y el tálamo. La asociación entre mayor duración de la enfermedad y mayor

MAO-B V_T regional no se explica por la edad porque la asociación de la edad con MAO-B V_T es insignificante en esta muestra, con influencias relacionadas con la edad en la densidad de MAO-B que no comienzan hasta las edades de 55 a 70 años.

En cuanto a las limitaciones, primero, como es estándar en los estudios de imagen PET, la medida de MAO-B V_T refleja la unión del radiotrazador a la MAO-B más la unión no específica. En segundo lugar, el compartimento de unión específica del MAO-B V_T refleja tanto la densidad como la afinidad del radiotrazador al MAO-B, aunque empíricamente el MAO-B V_T cuantificado con [^{11}C] SL25.1188 PET está altamente correlacionado con la densidad de MAO-B en el cerebro humano. En tercer lugar, la asociación entre la duración de la enfermedad y la MAO-B V_T se basa en datos de corte transversal, por lo que es posible que la asociación con historias largas de EDM pueda reflejar otro fenómeno estrechamente relacionado de la persistencia de la enfermedad, como la resistencia al tratamiento, una dirección que puede ser investigada en el futuro. En cuarto lugar, si bien una de las fortalezas de este estudio es que restringieron la comorbilidad para evaluar las asociaciones de EDM frente a la salud, el estudio futuro deberá determinar hasta qué punto sus resultados también se aplican a los EDM con enfermedades comórbidas específicas.

Como conclusiones, encontraron mayor MAO-B V_T en EDM del TDM, principalmente en el PFC. Las diferencias fueron mayores en la CPF ventrolateral y en las regiones corticales cercanas, así como en el tálamo. En la CPF, pero también en todo el córtex y en el tálamo, MAO-B V_T fue más elevado en aquellos con mayor duración de la enfermedad, un hallazgo común en las enfermedades neurodegenerativas. Los hallazgos colectivos argumentan que cuando MAO-B se sobreexpresa, está implicada en la disfunción mitocondrial, la generación excesiva de peróxido de hidrógeno, el metabolismo de las monoaminas no serotoninérgicas y la producción de metabolitos tóxicos, debe considerarse un objetivo distinto en el EDM y recibir mayor atención en el desarrollo terapéutico. Esto se recomienda especialmente dado que los inhibidores de la MAO-B bien tolerados con selectividad preferencial en comparación con los inhibidores de la MAO-A, son compatibles con el uso de los antidepresivos SSRI y SNRI comúnmente recetados.

José Miguel Enciso Araujo

Bibliografía

Moriguchi S, Wilson AA, Miler L, Rusjan PM et al. Monoamine oxidase B total distribution volume in the prefrontal cortex of major depressive disorder: an [^{11}C]SL25.1188 positron emission tomography study. *JAMA Psychiatry*. Published online March 6, 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0044