



EVIDENCIA DE NEUROPLASTICIDAD Y NEUROGÉNESIS CON EL USO DE PSICOFÁRMACOS (ANTIDEPRESIVOS, LITIO Y ANTIPSICÓTICOS)

A lo largo de la vida de las sinapsis, la capacidad de regeneración, recuperación, reestructuración y adaptación de la conectividad y de la estructura anatómica de las diferentes áreas del sistema nervioso central son propiedades fundamentales a las que llamamos neuroplasticidad y neurogénesis. Modificaciones específicas en vías moleculares, así como cambios mediados por oxidación y estrés crónico, se han relacionado en diversos estudios de neurociencia básica con un mecanismo base de neuroplasticidad alterada, que se pone en evidencia en la aparición, sintomatología y severidad de diversos padecimientos neuropsiquiátricos como lo son los trastornos afectivos, trastornos psicóticos, demencias entre otros.

En este boletín informativo revisamos algunos artículos recientes clave para un mejor entendimiento sobre los procesos de neuroplasticidad por el psiquiatra clínico en los que inciden algunos psicofármacos utilizados en el quehacer diario y su posible implicación en la recuperación de estas propiedades adaptativas cerebrales como mecanismo de respuesta farmacológica en estos trastornos.

Joanna Jiménez Pavón

Señalización de BDNF en contexto de la regulación sináptica a los trastornos psiquiátricos y de la respuesta a tratamiento con psicofármacos

► Desde su descubrimiento en 1982, el Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), y otros miembros de la familia de las neurotrofinas se han posicionado como factores mediadores en la aparición de diversos trastornos neuropsiquiátricos, por su implicación en el correcto desarrollo neuronal, la modulación y la plasticidad sináptica.

La unión de BDNF con su receptor de alta afinidad TrkB mediante sus diferentes patrones de fosforilación induce la activación pre- y postsináptica de diferentes vías de señalización. Por ejemplo, la activación, por este medio, de la vía mediada por mTOR o MAPK puede avivar la síntesis de proteínas en los botones dendríticos, cambiar los patrones de liberación de neurotransmisores o modular el flujo intracelular de calcio; siendo todos estos necesarios para la plasticidad neuronal, dependiendo de las células cerebrales específicas en donde esto ocurre.

En resumen, el BDNF regula la plasticidad sináptica de tres maneras:

1. Aumentando la arborización de axones y dendritas.
2. Induciendo la formación de botones sinápticos.
3. Estabilizando las sinapsis existentes y modulando su excitabilidad ante estímulos.

Esta regulación depende de múltiples factores como lo son el subtipo celular, la localización, la madurez de la sinapsis o la temporalidad (aguda o crónica) en la liberación de la BDNF.

Litio

Además de su efectividad como estabilizador del ánimo ligado a la hipótesis terapéutica de su capacidad de depletar el inositol en áreas específicas cerebrales, el litio (Li+) muestra diversas propiedades neuroprotectoras.

Una de las más destacadas es mediada por el incremento en la fosforilación y la disminución de la expresión genética de GSK3 β dependiente de Li+; esta enzima, la cual media la apoptosis neuronal, se inactiva en su forma fosforilada, relacionándose con una excitotoxicidad disminuida y, por lo tanto, con la conservación del volumen y prevención de alteraciones en sustancia blanca. Lo que muestran estudios de imagen de pacientes tratados con Li+.

Además, existe evidencia en modelos celulares y animales de la inducción sostenida y estable de BDNF, que se ha asociado con un incremento en la generación de neuroblastos, neuronas y glía, y con un aumento en la expresión génica de BDNF y otras neurotrofinas, que se ha relacionado con el volumen de la capa molecular en el giro dentado en modelos experimentales con células humanas hipocámpales.

Ketamina

La acción antidepresiva rápida de compuestos como ketamina y escopolamina requiere una señalización aguda al alta de BDNF en el mesencéfalo, que se podría inducir al inhibir la señalización mediada por rNMDA, activando una cascada homeostática que induce la síntesis proteica rápida de BDNF en el hipocampo. Se sugiere que la señalización de BDNF se encuentra ligada a la respuesta antidepresiva más que a la patogénesis de la depresión.

Tabla 1
Impacto de diferentes psicofármacos en BDNF en diferentes escalas de tiempo y ubicación de la región del cerebro

Temporalidad de administración	Región cerebral	Tratamiento Antidepresivos	Efecto sobre BDNF	Referencias
Crónica (días)	CA3	Sertralina, desipramina, infusión de BDNF.	Incremento	Nibuya et al., 1995; Shirayama et al., 2002
Crónica (días)	CA1	Infusión de BDNF, desipramina, citalopram	Sin cambios	Adachi et al., 2008; Shirayama et al., 2002
Crónica (días)	CA1	Sertralina, desipramina	Incremento	Nibuya et al., 1995
Crónica (días)	Giro dentado	Fluoxetina, imipramina, infusión de BDNF, desipramina, citalopram	Incremento	Adachi et al., 2008; Nibuya et al., 1995; Santarelli et al., 2003; Shirayama et al., 2002
Crónica (días)	Corteza del cíngulo anterior	Imipramina, fluoxetina, citalopram	Incremento	Rantamäki et al., 2007; Saarelainen et al., 2003
Crónica (días)	Corteza prefrontal	Imipramina, fluoxetina, ketamina	Incremento	Saarelainen et al., 2003
Crónica (días)	Área tegmental ventral, núcleo accumbens	Fluoxetina, imipramina	Disminución	Berton et al., 2006
Crónica (días)	Corteza visual	Fluoxetina	Incremento	Maya Vetencourt et al., 2008
Temporalidad de administración	Región cerebral	Tratamiento Estabilizadores del ánimo	Efecto sobre BDNF	Referencias
Crónica (meses)	Neuronas corticales, hipocampo	Litio, ácido valproico	Incremento en BDNF y en promotor IV-BDNF	Yasuda et al., 2009
Crónica (meses)	Hipocampo	Litio	Incremento	Gideons et al., 2017
Temporalidad de administración	Región cerebral	Tratamiento Antipsicóticos	Efecto sobre BDNF	Referencias
Crónica (meses)	Corteza cerebral, hipocampo	Lurasidona	Incremento	Fumagalli et al., 2012
Aguda / Dosis única	Giro dentado y corteza prefrontal	Clozapina, Haloperidol	Disminución	Lipska et al., 2001
Crónica (días)	Hipocampo	Haloperidol	Sin cambios	Shirayama et al., 2002
Crónica	Hipocampo	Quetiapina	Incremento	Xu et al., 2002

Adaptada y traducida de Wang, C. S., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2022). BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders.

Otros estabilizadores del ánimo

La administración repetida y crónica de ácido valproico y carbamazepina han mostrado incrementar la expresión de BDNF en hipocampo y corteza y activar el promotor IV de BDNF.

En la tabla 1 se presenta un resumen del impacto de diferentes tratamientos psiquiátricos en BDNF dependiendo de la temporalidad en su administración.

Conclusión

En esta revisión se enfatiza el papel del BDNF en las propiedades terapéuticas de diferentes psicofármacos mediadas por sus efectos sobre la neuroplasticidad. Cabe resaltar que este campo de estudio, aunque sumamente importante y prometedor para investigaciones futuras, confiere un grado de dificultad metodológica, dado que la neuroplasticidad mediada por BDNF involucra diferentes factores más allá del incremento en su expresión.

Como clínicos debemos dar prioridad a estrategias psicofarmacológicas que desarrollen estas propiedades con el fin último de apoyar la recuperación funcional de los pacientes, desde una adecuada elección farmacológica hasta estrategias psicosociales específicas.

Joanna Jiménez Pavón

Bibliografía

- Ochoa E. L. M. (2022). Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42(1), 85-97. doi: 10.1007/s10571-021-01129-9
- Wang, C. S., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2022). BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders. *Cell*, 185(1), 62-76. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.003

5 razones para prescribir **Selective**[®]

Escitalopram

1 Rapidez de acción:

Provee **mejoría significativa** en los síntomas core de la depresión **desde la 1ª semana** de tratamiento.¹



2 Altas tasas de remisión:

85% de los pacientes remiten a la semana 8 de tratamiento.²



3 Bajo riesgo de interacciones medicamentosas:

Útil en pacientes con depresión y otras **comorbilidades y/o pacientes polimedicados**.³



4

Su perfil favorece la adherencia al tratamiento:

98.7% de los pacientes alcanzaron tasas de cumplimiento superiores al 80%.⁴



5

Economía:

Selective es la marca de escitalopram **más accesible del mercado**.⁵



SSA 223300202X2068

1. Wade A, Pils Andersen M. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;22(11):2101-10. doi: 10.1185/03007990904148019. PMID: 19270970. 2. Wade A, Michael Lemming O, Bang Pedersen K. Escitalopram: 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 May;17(3):95-102. doi: 10.1097/00004550-200205000-00001. PMID: 11981549. 3. Cappelletti L. Escitalopram: A New SSRI for the Treatment of Depression in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;4(6):209-214. doi: 10.4088/pcc.v04n0601. PMID: 15014711. PMID: PMC315490. 4. Jiang K, Li L, Wang X, Fang M, Shi J, Cao Q, He J, Wang J, Tan W, Fu C. Efficacy and tolerability of escitalopram in treatment of major depressive disorder with anxiety symptoms: a 24-week, open-label, prospective study in Chinese population. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Feb;17:13-515-526. doi: 10.2147/NDT.S120190. PMID: 28255239. PMID: PMC5022810. 5. Tomado de precios promedio de Selective y otras marcas de escitalopram en Farmacias San Pablo, Del Ahorro, Guadalupe y Benavides a diciembre 2022.

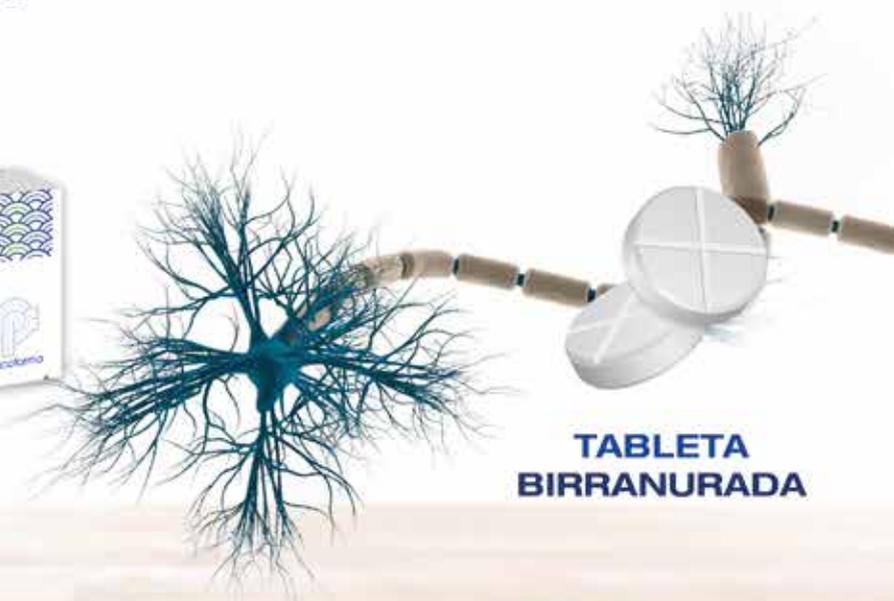
Fluoxac[®]

Fluoxetina

PRECISIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN



POTENTE Y SEGURO



TABLETA
BIRANURADA