



Tratamiento con litio y neurogénesis hipocampal

► En el metaanálisis más extenso del consorcio de neuroimagen ENIGMA se encontró una asociación entre volúmenes hipocampales reducidos y la presencia de diversos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, pacientes con trastorno bipolar, usuarios crónicos de litio, muestran un volumen hipocampal mayor al que se encuentra en pacientes con similares características, sin tratamiento o con otros estabilizadores del ánimo diferentes al litio. A su vez, en estudios de la última década se han encontrado una acumulación de litio en regiones hipocampales después de su administración crónica en cerebros murinos y humanos.

Esto sugiere que el tratamiento crónico con litio podría normalizar el volumen hipocampal que se suele observar en las patologías psiquiátricas, ya sea:

1. Protegiendo las neuronas existentes o
2. Promoviendo la neurogénesis en hipocampo.

El hipocampo, encargado de regular los procesos de aprendizaje, memoria, cognición y regulación afectiva, tiene la capacidad de regenerar y diferenciar hasta 700 neuronas cada día en la región conocida como giro dentado del cerebro adulto. Esta capacidad de neurogénesis se ve influida por factores ambientales, genéticos y farmacológicos.

En el presente estudio, los autores emplearon un protocolo *in vitro* para estudiar la relación del litio, la neurogénesis y el volumen del hipocampo.

Se utilizó una línea celular humana multipotencial de hipocampo HPCOA07/03 obtenida previo cumplimiento de todas las condiciones éticas de un tejido cerebral hipocampal de un feto femenino durante el primer trimestre de gestación posterior a la terminación médica del embarazo. Estas células fueron divididas en tres grupos y tratadas por quince días con un vehículo de control con 0mM de litio, con una dosis baja de litio (0.75 mM) similar a la encontrada en serología de pacientes bipolares y con una dosis alta de litio (2.25 mM).

Después de este periodo las células en los tres diferentes grupos fueron:

- a) lisadas para extracción y secuenciación del ARN, y para comparación de la expresión genética entre los grupos,
- b) sometidas a proliferación por tres días y, posteriormente, a estudios inmunohistoquímicos para los marcadores de neurogénesis aguda BrdU y a largo plazo Ki67,
- c) sometidas a diferenciación celular por diez días y estudios inmunohistoquímicos para los marcadores de neuroblastos DCX, MAP2, S100 β como marcador para glía y CC3 para apoptosis celular.

Se utilizaron ANOVA con corrección para múltiples comparaciones de Tukey y el método de corrección para falsos descubrimientos en cada análisis.

Afectación de la proliferación celular por el litio solo a largo plazo

En ninguno de los grupos de litio comparados con el grupo control, se notó afectación de la proliferación celular aguda (marcador BrdU) por el litio, sin embargo, sí se evidenció una diferencia significativa entre el grupo control y los grupos de litio ($F(2, 9) = 8.384, p = .009, PFDR < .1$) con respecto al marcador Ki67 relacionado con la proliferación celular en el largo plazo. De manera semejante, el grupo de dosis bajas de litio, similar a la dosis clínica en pacientes, mostró mayor nivel de proliferación ($p = .008$) que el grupo de dosis altas de litio.

Dosis altas de litio e incremento de la diferenciación celular

Al compararlos con el grupo control, ambos grupos de litio mostraron mayor porcentaje de diferenciación neuronal y glial, mostrando el grupo con dosis altas de litio mayores tasas de diferenciación ($p < .01$) con un porcentaje de apoptosis controlado por CC3 bajo ($< 5\%$).

Regulación a la baja de AKT1 y MARCKS con altas dosis de litio

El grupo de dosis altas de litio se asoció con la regulación a la baja de los genes AKT1 y MARCKS. El gen AKT1 se ha identificado previamente como un factor de riesgo en la presentación del fenotipo de trastorno bipolar y de la respuesta a litio; se ha teorizado que la sobreexpresión de este gen inhibe la diferenciación celular. A su vez, el gen MARCKS está relacionado con el desarrollo neuronal y se ha encontrado aumentada su expresión en plaquetas de pacientes con trastorno bipolar, mecanismo que podría revertir con el tratamiento crónico de litio en estos pacientes.

Regulación al alta de genes encargados del volumen de la capa molecular del giro dentado con altas dosis de litio

Una vez analizados los genes con sobreexpresión significativa del grupo de altas dosis de litio, se encontraron veinte genes asociados con el volumen de la capa molecular del giro dentado ($\beta = .100, SE = .041, p = .007, PFDR < .1$) y genes reguladores de la matriz extracelular como LAMC1.

Este estudio sirve de evidencia experimental en los posibles efectos procognitivos que el uso crónico de litio podría estar ejerciendo y que se observan de manera clínica en los pacientes con trastorno bipolar. Este modelo *in vitro* nos permite dilucidar los mecanismos por los cuales la acumulación de litio evidenciada de manera consistente en el hipocampo podría estar conservando el volumen hipocampal que se observa al comparar a pacientes con tratamientos crónicos de litio y con otras alternativas terapéuticas, colocando a este psicofármaco como una alternativa reguladora de la neurogénesis a largo plazo.

Joanna Jiménez Pavón

Bibliografía

Palmos, A. B., Duarte, R. R. R., Smeeth, D. M., Hedges, E. C., Nixon, D. F., Thuret, S., & Powell, T. R. (2021). Lithium treatment and human hippocampal neurogenesis. *Translational Psychiatry*, 11(1), 555. doi: 10.1038/s41398-021-01695-y

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: 10.1185/03007990903148019. PMID: 19270970. 2. Wade A, Michael Lemming O, Bang Pedergaard 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.

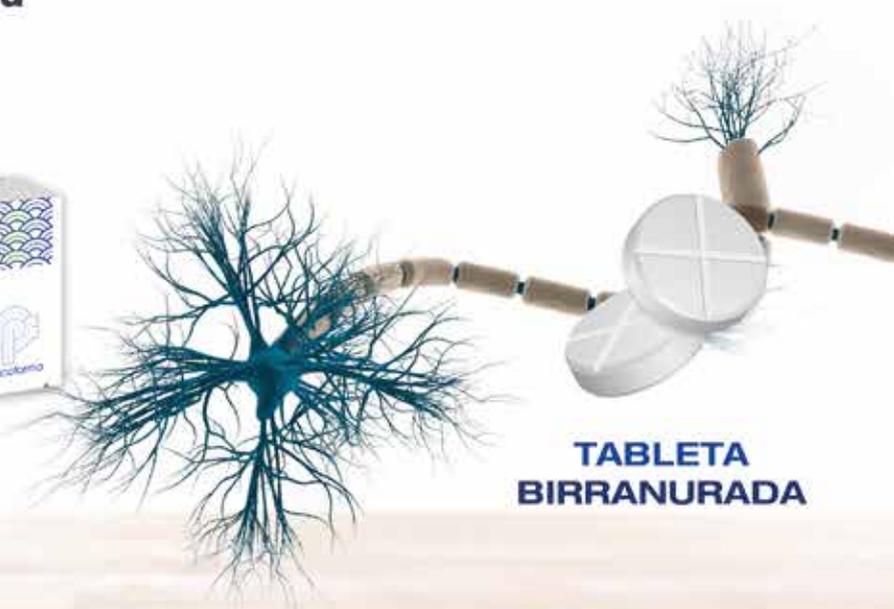
Fluoxac®

Fluoxetina

PRECISIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN



POTENTE Y SEGURO



TABLETA
BIRANURADA