

Participación de la GSK-3 en la regulación del ánimo

■ La glucosa-cinasa-sintasa 3 (GSK-3) es una cinasa protéica que fosforila e inactiva a la enzima metabólica glicógeno-sintasa. Se ha establecido que en el Sistema Nervioso modula diversos aspectos funcionales de las neuronas tales como la expresión de genes, la neurogénesis, la plasticidad sináptica, la estructura neuronal y la muerte celular programada (apoptosis). Sus dos isoformas (la GSK-3 α y la GSK-3 β) son codificadas por genes diferentes pero comparten el 85% de su estructura. Ambas se expresan en el cerebro siendo la α más abundante en el hipocampo, corteza cerebral, el estriado y en las células de Purkinje. Asimismo, se ha identificado que tiene más de 50 sustratos. A diferencia de otras cinasas protéicas, ambas isoformas se encuentran parcialmente activas en las células no estimuladas y tienen una regulación inhibitoria producida por mecanismos similares de señalización. La primera evidencia que relacionó a la GSK-3 como posiblemente implicada en la regulación del ánimo, se generó con el descubrimiento de que el litio la inhibía directamente por medio de un mecanismo competitivo con el magnesio. Sin embargo, las mediciones *in vitro* han comprobado que este efecto directo es débil, inhibiéndose al máximo entre el 25 y 50% de la GSK-3 y dependiendo de las concentraciones de magnesio disponibles en el momento. Posteriormente se identificó que, además de este mecanismo, el litio la inhibe por medio de la fosforilación de la terminal N-serina con lo cual se amplifica el efecto inhibitorio directo. Estos hallazgos llevaron a buscar si otros estabilizadores del ánimo pudieran compartir este mismo efecto. Algunos estudios demostraron que el valproato lo comparte pero otros más no lo pudieron comprobar. Las razones de estos resultados contradictorios permanecen aún sin una explicación por lo que se piensa que el efecto estabilizador de este compuesto (al igual que el del litio) depende de otros mecanismos adicionales tales como la inhibición de la actividad de las histona-deacetilasas. La participación de otros estabilizadores como la carbamazepina o la lamotrigina sobre la inactivación de GSK-3 no ha sido determinada hasta la fecha. Por lo que respecta a los antipsicóticos atípicos, estos han demostrado generar un incremento en la fosforilación de la serina de GSK-3 en modelos *in vitro*, mientras que entre

los antipsicóticos convencionales sólo el haloperidol ha demostrado tener este efecto. No sólo los estabilizadores y los antipsicóticos inhiben la actividad de GSK-3, ahora se sabe que los antidepresivos también ejercen este efecto. En conjunto, estos datos demuestran que la inhibición de GSK-3 es un mecanismo compartido por distintos psicofármacos efectivos para el manejo de los trastornos del ánimo, sin embargo aún se desconoce con claridad cómo participa en la regulación emocional y cuál es el mecanismo que le confiere efectos tanto antimaniacos como antidepresivos.

Además de que el efecto de estos fármacos corrobora la participación de GSK-3 en el control del ánimo, se sabe que su actividad también la controlan neuromoduladores. Este sería el caso por ejemplo del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que es una neurotrofina involucrada en las funciones afectivas cuya actividad se incrementa con la administración de antidepresivos. Por lo tanto, el incremento de BDNF ejerce igualmente un efecto inhibitorio sobre la actividad de GSK-3. Hay también una relación estrecha entre esta enzima y la actividad serotoninérgica. Se ha demostrado en preparaciones de cerebros de ratón que la activación de los receptores 5HT1A incrementa la fosforilación inhibitoria de GSK-3 en diversas regiones cerebrales. El efecto agonista sobre este receptor es, como se sabe, parte del mecanismo terapéutico de muchos antidepresivos. Sin embargo, esto no es tan sencillo ya que hay evidencia de que son muchos los receptores serotoninérgicos los que participan en la regulación de GSK-3. Se ha

Contenido

Participación de la GSK-3 en la regulación del ánimo	67
Información adicional sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos	68
El DISC 1 como factor de riesgo en los trastornos psiquiátricos	69
El concepto de psicofarmacología funcional	70
Revaloración sobre el riesgo de manía en la depresión bipolar	71
Eficacia y tolerabilidad del Hypericum para la depresión moderada	71

corroborado asimismo que la dopamina participa de manera similar en su regulación. En conjunto, la actividad de GSK-3 se regula con la participación de múltiples factores, entre ellos la actividad de ciertos neuromoduladores y la de los sistemas de transmisión de la serotonina y la dopamina.

Estas evidencias neuroquímicas han sido corroboradas por estudios conductuales en modelos animales. Se encuentra por ejemplo que los ratones modificados genéticamente para tener sólo una copia del gen que codifica a la GSK-3 β (ratones haplo-modificados), presentan efectos depresógenos más marcados en las pruebas de nado forzado y de inmovilización en comparación con ratones intactos. De manera contraria los ratones transgénicos que muestran una sobreexpresión de GSK-3 β manifiestan hiperactividad en las mismas pruebas efectuadas a los ratones haplo-modificados. Esta información se complementa por los efectos depresógenos que generan la aplicación de algunos péptidos que inhiben a la GSK-3. Sin embargo, las investigaciones sobre su actividad en los humanos son necesarias para poder confirmar la relación entre la regulación anormal de GSK-3 y los trastornos del ánimo. Esto se debe a que los estudios conductuales en animales son sólo una aproximación y no semejan íntegramente lo que son los estados depresivos en humanos. En este sentido un estudio *post-mortem* en cerebros de sujetos deprimidos que se suicidaron encontró un incremento en la actividad de GSK-3 β en comparación con la actividad encontrada en los cerebros de sujetos que se suicidaron por otras razones, si bien estos hallazgos no han sido suficientemente replicados. La limitación más importante en los estudios *post-mortem* es que con ellos no se pueden establecer relaciones estado-dependientes de la actividad de la cinasa. Una alternativa ha sido el uso de tejido periférico de enfermos vivos. En un estudio con este procedimiento se encontró que en algunos pacientes en estado de manía la fosforilación de la serina de ambas isoformas estaba claramente reducida. También se han llevado a cabo mediciones de este tipo antes, durante y después de tratar a los sujetos con estabilizadores del ánimo. Sin embargo los estudios genéticos que han intentado identificar el nivel de actividad del ARNm de la GSK-3 han dado resultados contradictorios. Asimismo se han identificados variantes genéticas de su actividad en distintas poblaciones y etnias.

Si bien es claro que la desregulación de GSK-3 participa en el desarrollo de los trastornos del ánimo, la pregunta que los investigadores han intentado responder es cómo es que su inhibición, producto del efecto de los fármacos, promueve la estabilización del ánimo. Algunas proteínas candidatas se han identificado como las responsables de estos efectos. Entre ellas sobresale el elemento proteico de unión del AMP cíclico (CREB), el cual es un factor de transcripción cuya participación en los trastornos del ánimo ha sido extensamente estudiada. Su expresión y actividad se incrementan con la administración de litio y de antidepresivos. La β -catenina es otro modulador transcripcional que se inhibe por la acción de la GSK-3 y se activa por los inhibidores de la cinasa que tienen efecto modulador del ánimo tal como el litio. Se ha documentado también que la GSK-3 regula ciertos procesos que se han asociado con los fenómenos de la neuroplasticidad y además se le han compro-

bado efectos de neuroprotección. En conclusión, la evidencia acumulada que se origina a partir de estudios farmacológicos básicos, de modelos conductuales en animales y de tejidos humanos apoyan la evidencia de que la GSK-3 tiene un importante papel en la regulación del ánimo y que sus alteraciones están involucradas en los fenómenos fisiopatológicos de estos padecimientos. Sin embargo, aún hay mucho por conocer antes de considerar que es un blanco terapéutico para el desarrollo de fármacos. Si bien se ha demostrado que tanto los estabilizadores del ánimo como los antipsicóticos inhiben la actividad de GSK-3, es necesario comprobar que este efecto sea fundamental para generar su efecto terapéutico.

(Rafael López-Sánchez)

Bibliografía

LI X, JOPE RS: Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacol*, 35: 2143-2154, 2010.

Información adicional sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos

■ La serotonina es un neurotransmisor íntimamente relacionado con la modulación de los estados de ánimo. Desde la aparición de los fármacos antidepresivos se demostró que el mecanismo de acción de muchos de estos medicamentos consistía, en parte, en la normalización de la actividad de este sistema. Esta evidencia se comprobó posteriormente con el surgimiento de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) los cuales, de manera específica, incrementan la concentración de serotonina en el espacio sináptico al reducir su reingreso a la neurona presináptica, sin intervenir sobre otros sistemas monoaminérgicos. Se sabe que si bien los efectos neuroquímicos generados por los antidepresivos son prácticamente inmediatos, la recuperación de los pacientes no se presenta sino hasta varias semanas después de haberlos iniciado. Esta discrepancia llevó a la consideración de que probablemente el efecto terapéutico no se debía exclusivamente al aumento de la concentración del neurotransmisor sino que se requerían procesos posteriores de adaptación y modificación neuronal para que el efecto antidepresivo se generara. Sin embargo, los estudios más recientes que han intentado dilucidar con mayor precisión este fenómeno indican que posiblemente para alcanzar el efecto antidepresivo de estos fármacos se requiere la activación de muchos procesos complejos que intervienen en la regulación de los factores de transcripción de las neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe y en el *locus coeruleus*. Estos factores transcripcionales son los que se encargan de transferir información al interior del núcleo para activar o desactivar la función de los genes involucrados en la producción de proteínas y en su fosforilación.

Desde hace un buen tiempo se sabe que el transportador de la serotonina (SERT) juega un papel importante en la eliminación de esta monoamina de la sinapsis y que esta molécula es el blanco terapéutico de los ISRS. Ya se había demostrado previamente que el tratamiento crónico con estos fármacos reduce los niveles totales de la proteína del SERT sin afectar los niveles del ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Esto implicaba entonces que en el mecanismo participaba un control de transferencia posiblemente con la participación de micro-ARNs (MiARNs). En un trabajo recientemente publicado, un grupo de investigadores identificó por medio de un análisis *in-silico*, que el MiARN subtipo 16 (MiR-16) era un candidato para llevar a cabo esta regulación. Los núcleos del rafe contienen neuronas serotoninérgicas con proyecciones al *locus coeruleus* que contiene neuronas noradrenérgicas y que por medio de este mecanismo dual participan en la regulación del ánimo. Los autores demostraron que la infusión del ISRS fluoxetina en los núcleos del rafe aumentaba la tasa de maduración del MiR-16 a partir de su precursor y que este efecto era bloqueado por el Wnt3. El Wnt es una vía de señalización que se conforma por una red de proteínas que participan en fenómenos biológicos tales como la embriogénesis y en otros procesos fisiológicos normales. Por lo tanto estos datos sugieren que la fluoxetina actúa directamente sobre las neuronas del rafe antagonizando la señalización del Wnt y por lo tanto facilitan la maduración del MiR-16. Este proceso genera a su vez una reducción de la actividad del SERT y así la concentración sináptica de serotonina se incrementa. En condiciones basales el ARNm del SERT se expresa en las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* pero su translación se inhibe cuando hay niveles elevados de MiR-16. Los investigadores demostraron que la administración de fluoxetina a roedores reduce los niveles de MiR-16, lo que produce que las neuronas del *locus coeruleus* adquieran funciones serotoninérgicas tales como la síntesis de serotonina y del SERT. De esta manera, las neuronas del *locus coeruleus* se vuelven sensibles a los efectos de la fluoxetina y son una fuente adicional de serotonina. Las investigaciones de este grupo demostraron que el efecto es mediado por la señalización paracrina de un factor neurotrófico, el S100 β , el cual se secreta en las neuronas del rafe. El papel central del MiR-16 en la acción de la fluoxetina se comprobó también por la eficacia observada en los modelos de depresión en los roedores. En conclusión, los resultados de este trabajo demuestran que la eficacia antidepressiva de la fluoxetina, y muy probablemente del resto de los ISRS, depende de la reducción de la expresión del SERT en el rafe y de la adquisición *de novo* de características serotoninérgicas de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus*. Esto explicaría además el efecto terapéutico retardado.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

BAUDRY A, MOUILLET-RICHARD S, SCHNEIDER B y cols.: MiR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science*, 329: 1537-1541, 2010.

El DISC 1 como factor de riesgo en los trastornos psiquiátricos

■ En los últimos años el gen disruptivo en la esquizofrenia 1 (DISC1) ha surgido como un factor de riesgo para muchas enfermedades mentales, incluyendo entre ellas desde luego a la esquizofrenia, si bien su papel en la etiología de esta enfermedad aún no se comprende por completo. Este gen codifica a una proteína la cual participa en una amplia variedad de funciones: en el crecimiento celular, en el movimiento, en el crecimiento axonal y en el transporte. Hay evidencia de que ciertas alteraciones en su estructura pueden tener un papel etiológico en algunas formas de la esquizofrenia; sin embargo las evidencias de asociación genética no sustentan en forma definitiva su participación. También es factible que esté involucrada en otros trastornos como la enfermedad bipolar. Debido a que muchos defectos de la función sináptica se han ligado al desarrollo de ciertos padecimientos, y conociendo que el DISC1 se localiza en las sinapsis, su papel se ha estudiado valorando el tipo de interacción que genera con otra proteína sináptica: la TRAF2 y su cinasa interactiva NCK (TNIK). Esta interacción se había identificado previamente ya que el gen del TNIK se había relacionado como un factor de susceptibilidad para la esquizofrenia. Sin embargo no se había podido comprobar si la interacción se generaba *in vivo* y si así era, se desconocía cuál sería su función en la sinapsis.

Los primeros estudios inmunohistoquímicos efectuados en secciones de cerebro de ratones encontraron que ambas proteínas están colocalizadas en las espinas dendríticas del área CA1 del hipocampo y en la corteza somato-sensorial. Estos hallazgos fueron de gran importancia debido a que estas regiones cerebrales tradicionalmente se han considerado como parte del sustrato anatómico en donde se generan las alteraciones de la esquizofrenia. Inclusive, los estudios con fracciones celulares confirmaron posteriormente que dichas proteínas se encuentran condensadas en las fracciones postsinápticas, confirmando con este dato que, efectivamente, interactúan *in vivo* y que el sitio más probable de interacción sea la densidad postsináptica. El siguiente paso era definir si dicha interacción modulaba la actividad de ambas proteínas. Un grupo de investigadores demostró que el redondeo celular (un fenómeno dependiente de la actividad de la cinasa de TNIK) se inhibía con la transfección de DISC1. Tratando a las células con un péptido derivado de DISC1 simulaban la interacción DISC1-TNIK y encontraron que con este procedimiento se inhibía *in vitro* la actividad de la cinasa TNIK. Además descubrieron que el péptido derivado inhibía adicionalmente a otras proteínas sinápticas clave incluyendo a la unidad GluR1 del receptor AMPA. Se identificaron situaciones similares al evitar la producción endógena de TNIK, lo que confirmó que su inhibición modifica la conectividad sináptica.

Esta información sugiere que es factible considerar un modelo de trabajo en el que el DISC1 regula negativamente

te la fuerza sináptica al inhibir la estabilización de proteínas postsinápticas clave dependientes de TNIK. Dado que los cambios en la función sináptica son un componente esencial en el desarrollo de la esquizofrenia, el conocimiento más profundo de ambas proteínas podría ser de utilidad para identificar estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad.

(Ingrid Vargas Huicochea)

Bibliografía

WANG Q, CHARYCH EI, PULITO VL y cols.: The psychiatric disease risk factors DISC1 and TNIK interact to regulate synapse composition and function. *Mol Psychiatry*, 14 Sep 2010. Doi: 10.1038/mp.2010.87.

El concepto de psicofarmacología funcional

■ Un editorial aparecido recientemente en una revista de prestigio lleva al lector a una serie de reflexiones de cómo la rigidez de los lineamientos establecidos por la psiquiatría basada en evidencias limita y entorpece el tratamiento farmacológico de los pacientes. Los autores proponen contrarrestar dicha rigidez aplicando lo que ellos denominan los principios de la «psicofarmacología funcional» y el desarrollo de procedimientos terapéuticos de rutina para validar dichos principios con estudios diseñados particularmente para ello. Inician haciendo una descripción de lo que en la actualidad se considera medicina basada en evidencias: el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia para la toma de decisiones en el cuidado individual de los pacientes. La evidencia se puede obtener del conocimiento de las ciencias básicas aplicadas a la medicina, sin embargo su aplicación es particularmente útil cuando se obtiene de la investigación clínica. De acuerdo a estos lineamientos, el médico, una vez que examina y diagnostica a un paciente, debe buscar en la bibliografía científica la información que sustente su diagnóstico y que le informe cuál es en ese momento el mejor tratamiento disponible. Esta información, en conjunto con su experiencia personal y con las preferencias del paciente, deberá servir para seleccionar el manejo sustentado en la información de la medicina basada en evidencias. Como es lógico, este procedimiento consume mucho tiempo por lo que diversas instituciones académicas han desarrollado guías de tratamiento en las cuales el clínico opta por seleccionar el que mejor considere de acuerdo a una graduación del nivel de validez de la maniobra. Así, la información proveniente de los meta-análisis y de ensayos clínicos controlados tiene la mayor validez, mientras que la información anecdótica o informal tiene la menor.

Para los autores, la evidencia actualmente disponible tiene dos limitantes principales: primero, muchos de los padecimientos están clasificados inadecuadamente. En segundo término, los ensayos clínicos controlados que consideran no están específicamente dirigidos a encontrar el mejor tratamiento y tampoco incluyen a pacientes complicados. Los diagnósticos se basan en los criterios clínicos del DSM o alternativamente en los del ICD, los cuales tienen desde la perspectiva de la psicofarmacología muchas limitaciones. Sus subclasificaciones están con-

formadas por enfermedades que pueden generarse a partir de diferentes causas biológicas ya que los trastornos mentales rara vez tienen una sola causa única. Inclusive, un mismo mecanismo patofisiológico puede generar distintas patologías. Por consiguiente estas clasificaciones no ofrecen el mejor sistema para definir las indicaciones de los tratamientos farmacológicos. No obstante, en muchos países las autoridades sanitarias solicitan que la industria farmacéutica utilice estos sistemas como prueba de eficacia de los nuevos medicamentos.

Esto lleva a los autores a una segunda discusión: la información científica de los tratamientos farmacológicos para padecimientos psiquiátricos está inundada con ensayos clínicos controlados que muestran la eficacia de un fármaco específico cuando tiene efectos significativos en al menos algunos pacientes. Estos estudios por lo general están bien diseñados y tienen recursos suficientes para hacer su control y vigilancia, por lo que los datos que generan son casi siempre de buena calidad. El problema es que esta buena calidad se ve sobrepasada por la limitante de que estos ensayos no pueden ser generalizados a todo tipo de pacientes ya que suelen excluir a sujetos con comorbilidad o con condiciones de resistencia terapéutica. Una de las consecuencias de usar estos estudios de registro para desarrollar las guías terapéuticas es que muchos fármacos terminan finalmente utilizándose fuera de los lineamientos de las prescripciones para las que están autorizados (su uso fuera de estos lineamientos no se toma en cuenta para el desarrollo de las guías ya que no se considera «basado en evidencias»). Incluso en algunos países el uso no indicado de medicamentos puede traer problemas legales.

La «psicofarmacología funcional» o el tratamiento farmacológico basado en los síntomas, es la aplicación de tratamientos específicos para modificar funciones psíquicas específicas que causan síntomas específicos en los pacientes. Este método ya había sido sugerido hace muchos años por el psiquiatra holandés van Praag. Él tomaba como punto de partida las expresiones psicopatológicas del trastorno. En este sentido, postulaba que era más efectivo el iniciar con medicación con efectos psicofarmacológicos bien conocidos, utilizándola para modificar los síntomas de las condiciones mentales afectadas. Este enfoque es particularmente útil para beneficiar a los pacientes con enfermedades que responden parcialmente o que no responden a los tratamientos rutinarios. Por ejemplo, muchos pacientes esquizofrénicos pueden ser respondedores parciales a los antagonistas de los receptores D_2 de dopamina, una propiedad fundamental de los antipsicóticos. Si bien estos pacientes mejoran en cuanto a los síntomas positivos, con frecuencia mantienen activos los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas. Estos últimos síntomas son atribuibles a alteraciones en la función de la corteza prefrontal dorsolateral (CPF). Se ha comprobado que hay fibras mesocorticales de tipo dopaminérgico que estimulan a la CPF por medio de su unión a receptores de dopamina D_1 . Hay muchos fármacos que pueden activar estas fibras: los agonistas de receptores D_1 , los inhibidores de la MAO, los antagonistas del receptor de serotonina $5HT_{2A}$, los agonistas del receptor nicotínico de la acetilcolina, y los inhibidores de la acetilcolinesterasa, entre otros más. El problema es que los efectos benéficos de estas intervenciones son extremadamente difíciles de demostrar por medio de ensayos clínicos controlados, debido al balance precario que existe entre los efectos benéficos y los adversos de estas sustancias. Además, las clasificaciones de uso cotidiano son inadecuadas para identificar qué tipo de pacientes son los que más se beneficiarían de estas intervenciones. No obstante, valorando adecuadamente estas intervenciones se podría generar conocimientos para beneficiar a mu-

chos pacientes. En resumen, los autores proponen que la aplicación de la psicofarmacología funcional implica lo siguiente: primero, conocer las alteraciones que se generan en las distintas condiciones patológicas; en segundo lugar, entender mejor el mecanismo de acción de los fármacos; y en tercero, intentar tratar a algunos pacientes aun cuando el fármaco no está indicado formalmente para ello.

En conclusión, lo que sugieren los autores es que se abandone la rigidez de las guías de tratamiento ya que las propiedades farmacológicas de muchos medicamentos pueden representar grandes ventajas si se aplican las teorías de cuáles alteraciones neuroquímicas producen ciertos síntomas en particular. Consideran que la psicofarmacología funcional es un concepto válido siempre y cuando cada tratamiento sea razonablemente evaluado y documentado. En este sentido, el tratamiento rutinario deberá aplicarse y evaluarse de acuerdo a los principios del estudio de casos individuales. De hecho, esto también debe considerarse como una forma de aplicar la medicina basada en evidencias. De esta manera la publicación de series de casos podría servir como una prueba que sustente evidencia para aplicar los tratamientos.

(Mónica del Río Cabrero)

Bibliografía

LOONEN AJM, STAHL SM: Functional psychopharmacology is the way to go in pharmacotherapy for psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 122: 435-437, 2010.

Revaloración sobre el riesgo de manía en la depresión bipolar

■ De acuerdo con la evidencia clínica acumulada, algunos pacientes con trastorno bipolar tienen, durante el tratamiento, el riesgo de pasar directamente de los episodios depresivos a los estados de manía, de hipomanía o mixtos aun sin la administración de medicamentos antidepressivos. Debido a que tanto la prevalencia como los factores que generan dicho riesgo no están suficientemente identificados, esta información fue buscada y analizada a partir de los datos producidos por un estudio longitudinal de cohorte y de gran amplitud efectuado en años previos en sujetos con trastorno bipolar conocido como STEP-TB. En esta valoración se aplicó un análisis de sobrevida para determinar el periodo de tiempo transcurrido en aquellos casos en los que se detectó el viraje a los estados mencionados. Se incluyeron a 2166 sujetos con trastorno bipolar tipo I y II en fase de depresión. Por medio de un análisis de regresión de Cox examinaron las características sociodemográficas y clínicas que se asociaron al fenómeno de transición de polaridad. Estas características también se analizaron en relación a los efectos del tratamiento antidepressivo.

Del total de la muestra incluida, 461 pacientes (21.3%) viraron hacia estados de manía, hipomanía o mixtos antes de llegar al nivel de remisión. Entre estos se incluyeron a 289 (19.6%) de un total de 1475 pacientes que estaban recibiendo algún tipo de antidepressivo durante el episodio. Entre las características clínicas que generaron un mayor riesgo de viraje los autores encontraron los siguientes: mayor número de episodios previos de depresión, antecedentes recientes o a lo largo del padeci-

miento de contar con características de ciclos rápidos, trastorno por uso/abuso de alcohol, antecedentes de intentos de suicidio y antecedentes de virajes previos a manía con el uso de antidepressivos. Tanto en los pacientes que recibían antidepressivos como en aquellos que no los recibían, la gravedad de los síntomas de manía fue otro factor clínico que se asoció a un mayor riesgo de generar viraje. Al evaluar únicamente a los pacientes que viraron estando recibiendo antidepressivos, se encontró que hubo tres características que los diferenciaron del resto: antecedentes de intentos de suicidio, inicio del padecimiento en edades tempranas y el subtipo de bipolaridad.

Estos datos indican que hay algunos elementos sociodemográficos y clínicos que pueden servir como índices de predicción de riesgo de pasar a fases dentro del polo maniaco de la enfermedad bipolar. Un aspecto importante es que la mayoría de ellos no son específicos para identificar el riesgo en quienes reciben tratamiento con antidepressivos. Esto implica que aun sin el uso de estos fármacos en todos los pacientes bipolares en fase de depresión existe un riesgo de cambio de fase. Esta información es de gran utilidad para normar el criterio terapéutico de los clínicos. En muchas ocasiones existe la duda de si prescribir antidepressivos incrementa el riesgo de cambio a otras fases de la enfermedad. Estos resultados sugieren que es difícil distinguir cuándo los virajes son efecto directo de la acción farmacológica y cuándo son producto de la evolución natural de la enfermedad. Por lo tanto, el temor de algunos clínicos para utilizar estos medicamentos deberá ser considerado tomando en cuenta algunos de estos aspectos que podrían identificar a los sujetos con un riesgo mayor.

(Margarita Horta Carrillo)

Bibliografía

PERLIS RH, OSTACHER MJ, GOLDBERG JF y cols.: Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacol*, 35: 2545-2552, 2010.

Eficacia y tolerabilidad del *Hypericum* para la depresión moderada

■ «*Hypericum Perforata*» corresponde a la nomenclatura científica de la hierba de San Juan cuyo extracto, se sabe, posee efectos farmacológicos de tipo antidepressivo. Contiene al menos 10 componentes activos que se consideran los responsables de generar el efecto terapéutico. Los elementos de su extracto a los que se les adjudican los efectos farmacológicos incluyen a las floro-glucinas (hiperforinas), las nafto-diantronas (hipericinas) y algunos flavonoides. La planta y sus extractos han sido utilizados desde hace siglos, sin embargo no fue sino hasta fines del siglo pasado cuando empezó a estudiarse con una adecuada metodología científica. Su eficacia y tolerabilidad han sido demostradas por diversos ensayos clínicos controlados que encuentran que el *hypericum* tiene un efecto superior al del placebo y una eficacia antidepressiva al menos similar a la mayoría de los antidepressivos. Por otra parte es un antidepressivo que no ha demostrado generar

efectos tóxicos o secundarios en aquellos pacientes que la reciben. Si bien existe un buen número de estudios de meta-análisis de ensayos clínicos comparativos, los resultados no pueden generalizarse debido a que se ha identificado que las distintas presentaciones utilizadas en los estudios presentan muchas variaciones en lo que respecta a la concentración de los compuestos activos y en la falta de estandarización de sus preparaciones. Además, las comparaciones se complican debido a que en los primeros estudios no se siguió un diseño adecuado y los extractos utilizados no fueron analizados previamente para determinar concentraciones y potencia farmacológica.

En un análisis de aparición reciente se publican los resultados de varios ensayos clínicos que utilizaron tres tipos de preparaciones de *hypericum*, las cuales se estandarizaron en términos de su concentración de componentes, de tal manera que tuvieran una potencia farmacológica comparable. Los resultados de este análisis muestran que el fármaco es eficaz para el tratamiento de las depresiones moderadas, pero no para las de mayor intensidad. Por otra parte, los datos son insuficientes para considerar que esta eficacia sea comprobada en casos graves de depresión, por lo que los autores no recomiendan su uso en éstos. Tampoco consideran que haya evidencia para sustentar que el fármaco tenga eficacia para el control de los síntomas asociados a la depresión tales como la ansiedad, los síntomas obsesivos o las manifestaciones somáticas. Los tres extractos identificados y evaluados demostraron ser más efectivos que el placebo y de eficacia similar a otros antidepresivos. Por consiguiente, debido además a un buen perfil de seguridad y tolerabilidad se puede considerar que es una alternativa farmacológica más para el tratamiento de las depresiones

moderadas, con un perfil de seguridad razonable. Por otra parte, sería de interés efectuar estudios comparativos de costos entre este fármaco y el resto de los antidepresivos, para determinar si también en este aspecto existen diferencias que aporten beneficios a este tipo de tratamientos que deben administrarse por periodos prolongados.

(Hiram Ortega)

Bibliografía

KASPER S, CARACI F, FORTI B y cols.: Efficacy and tolerability of hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression. *European Neuropsychopharmacol*, 20: 747-765, 2010.

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Les invitamos a visitar nuestra página para conocer las actividades académicas organizadas por el Instituto para el 2011 www.inprf.org.mx

En febrero inician nuestros eventos: videoconferencias, cursos presenciales y cursos a distancia para la capacitación y actualización del personal de salud.

Unidad de Difusión del Departamento de Desarrollo Tecnológico en Educación e Investigación
Dirección de Enseñanza

MAYORES INFORMES
Psic. Dulce Mejía. Tel: 4160 5421
difusion@imp.edu.mx / inprfm@gmail.com

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador
Dr. Ramón de la Fuente

Editor de la publicación
Dr. Carlos Berlanga

Jefe del Departamento de Publicaciones
Dr. Héctor Pérez-Rincón

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:
Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Elizabeth Cisneros

