



Los ácidos grasos omega-3 y los trastornos del ánimo

■ ¿Es posible que exista una relación entre los hábitos alimenticios y la prevalencia de los trastornos depresivos? Desde hace ya un tiempo algunos estudios confirmaron la existencia de una correlación inversa entre el consumo de productos marinos y la prevalencia de la depresión, el trastorno bipolar y la depresión postparto. Muchos investigadores han decidido estudiar el efecto de la nutrición sobre las enfermedades psiquiátricas. De manera particular se ha puesto interés en evaluar el papel de los ácidos grasos omega-3 (AG Ω -3) (que se encuentran básicamente en los alimentos que provienen del mar) sobre el ánimo, así como su posible efecto antidepresivo. Un grupo de investigadores efectuó recientemente una revisión de la bibliografía científica (con información proveniente de PubMed y de la biblioteca Cochrane) utilizando como términos de búsqueda: «ácidos grasos omega-3, ácidos grasos y omega-3» en combinación con «trastornos del ánimo, trastornos depresivos y trastorno bipolar». Se enfocaron particularmente en los estudios clínicos publicados a partir del año 2005, si bien algunas referencias más antiguas también se incluyeron.

Los AG Ω -3 comprenden una familia de ácidos poliinsaturados de cadena larga cuya primera doble unión se encuentra en la posición omega-3. Debido a que los humanos no pueden sintetizarlos, se requiere de su provisión con la dieta. Se sintetizan a partir del ácido alfa-linolénico el cual se puede convertir en AG Ω -3 más largos e insaturados que incluyen al ácido eicosapentaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA). La conformación específica de los AG Ω -3 les confiere funciones biológicas particulares: i) incrementan la fluidez de la membrana, lo que impacta en la actividad de las proteínas transmembranales, incluyendo receptores, enzimas y canales iónicos; ii) influyen sobre la expresión de genes bien sea por interacción directa con los factores de transcripción o bien indirectamente por medio de la activación de las vías intracelulares de señalización. Particularmente se han determinado sus actividades en las funciones neurales y en los procesos inflamatorios. Se ha comprobado, por medio de experimentos de supresión y restauración dietética, que son necesarias cantidades suficientes de DHA para los procesos normales de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Esto se debe por

siblemente a que este ácido modula las propiedades físicas de las membranas e impacta la expresión genética. Por otra parte, se reconoce cada vez más la participación de los procesos inflamatorios en la etiología y el progreso de la depresión. Está documentado que las citocinas pro-inflamatorias interfieren con el metabolismo de los neurotransmisores, estimulan al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal e inhiben el crecimiento y la plasticidad neuronal. La supresión de la producción de citocinas es uno de los muchos efectos anti-inflamatorios que poseen tanto el DHA como el EPA. También tienen la capacidad de suprimir la expresión de una gran variedad de genes que participan en los procesos de la inflamación.

Un trabajo reciente de meta-análisis analiza la tendencia general de los resultados de catorce estudios previos efectuados en el transcurso de los últimos 20 años. Confirma que, al compararlos con sujetos controles, los niveles de EPA de DHA y de AG Ω -3 totales están reducidos en forma significativa en los pacientes deprimidos. Si bien con limitaciones por el número, posiblemente los estudios más relevantes que relacionan los AG Ω -3 con los trastornos del ánimo sean los estudios *post mortem* de tejido cerebral. Se ha comprobado que la corteza órbita-frontal de deprimidos y bipolares, contiene cantidades reducidas de DHA. Estos datos, consideran los autores, sugieren que una deficiencia de AG Ω -3 aumenta el riesgo para estos trastornos y sustenta la posibilidad de que su corrección pueda tener un efecto terapéutico. Sin embargo, hasta este momento no se ha podido com-

Contenido

Los ácidos grasos omega-3 y los trastornos del ánimo	31
La nicotina como una ayuda para controlar la agitación del paciente esquizofrénico	32
Migración y salud mental	33
El sistema opioide endógeno en el trastorno límite de la personalidad	34
Los lípidos de membrana y la respuesta a los antipsicóticos	34
La participación de los lípidos en la enfermedad de Alzheimer	35

probar que el administrar suplementos de AGΩ-3 tenga un efecto corrector. La inconsistencia de los resultados generados en los ensayos terapéuticos se puede interpretar de diversas maneras. Por un lado, se pudiera pensar que los AGΩ-3 no producen beneficio alguno sobre los trastornos del ánimo y que los estudios con resultados favorables son inválidos ya que pudieron sesgarse por el azar o bien porque no contaron con una estrategia adecuada de grupo placebo. Por otra parte, se puede considerar que los AGΩ-3 pueden ser benéficos para un subgrupo de deprimidos, particularmente aquellos con niveles bajos de omega-3. Este último punto de vista está acorde con la experiencia de muchos clínicos que encuentran que la administración concomitante a los antidepresivos de aceite de pescado mejora a entre un 5% y 10% de los pacientes que la reciben y que esta combinación permite reducir las dosis necesarias de los antidepresivos. Es por lo tanto posible que los suplementos de omega-3 puedan ejercer un beneficio terapéutico, si bien éste no se ha establecido con suficiente evidencia hasta ahora. También se desconoce la dosis correcta y la distribución adecuada de sus constituyentes. La revisión concluye que por el momento, si bien aún hay muchas preguntas por contestar, es recomendable en estos sujetos incrementar sus consumos de alimentos que contengan los ácidos grasos y que en ciertos casos se implemente un suplemento de cápsulas de omega-3 en un rango de 1000 mg diarios de EPA + DHA. Estas recomendaciones podrían ayudar a un cierto número de pacientes, además de que podrían generar un efecto de neuroprotección y también de beneficio cardiovascular.

(Rafael López Sánchez)

Bibliografía

HEGARTY BD, PARKER GD: Marine omega-3 fatty acids and mood disorders: linking the sea and the soul. *Acta Psychiatr Scand*, DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01703.x

La nicotina como una ayuda para controlar la agitación del paciente esquizofrénico

■ Este estudio corresponde al primer ensayo clínico con asignación aleatoria y con un grupo de comparación con placebo, para evaluar la eficacia de la terapia de reemplazo con nicotina (TRN) en la reducción de los niveles de agitación en pacientes esquizofrénicos fumadores. El estudio se efectuó en el servicio de urgencias psiquiátricas del hospital universitario de Ginebra, Suiza. Los autores encontraron que entre los esquizofrénicos fumadores a los que se les dio TRN agregada a su tratamiento habitual con antipsicóticos, los niveles de agitación fueron 33% y 23% más bajos a las cuatro y a las 24 horas respectivamente, en comparación con los que recibieron placebo adicional. Los participantes fueron 40 sujetos con el diagnóstico de esquizofrenia, entre los 18 y 65 años de edad, a los que se les evaluó su condición aguda con la subescala de agitación del PANSS

y con la prueba Fagerström para determinar dependencia a la nicotina. Una calificación mínima de 14 puntos en la subescala del PANSS y de 6 en la prueba de Fagerström fue requisito indispensable para ingresar al estudio. Los sujetos del grupo de TRN recibieron un parche de 21 mg de nicotina mientras que los del grupo placebo recibieron un parche sin medicación. Además se les administró un tratamiento habitual con antipsicóticos. Fueron evaluados a lo largo del estudio con la escala de conducta de agitación, la cual se aplicó al inicio y cuatro y 24 horas después de la administración del parche.

Si bien todos los pacientes recibieron medicación antipsicótica, la separación entre los grupos de TRN y placebo en cuanto a la reducción de agitación fue significativa. Este estudio debe ser visto como un intento más amplio para encontrar formas de mejorar el cuidado de los pacientes psiquiátricos en las salas de urgencias. En comparación con otros enfermos, los pacientes psiquiátricos utilizan por más tiempo los servicios de urgencias y en diversos países muchos de estos pacientes son recibidos y tratados en unidades de emergencia que no son específicas para el manejo de este tipo de enfermos. Por lo tanto el poder reducir por cualquier medio los riesgos que conlleva la agitación, debe ser vista como una mejora al tratamiento agudo de estas condiciones. Los autores mencionan que al inicio todos los participantes estaban al menos moderadamente agitados y el 28% había tenido conducta agresiva la semana previa. Como se mencionó, los niveles de agitación presentaron una reducción mayor entre quienes recibieron nicotina. Aquellos con niveles bajos de dependencia a esta sustancia respondieron mejor que los que tenían niveles altos.

Distintos estudios han encontrado que la privación de nicotina incrementa la agitación de los esquizofrénicos fumadores. Particularmente se incrementa la irritabilidad. Se calcula que la dependencia a la nicotina se presenta en el 70% de estos pacientes. Sin embargo, en muy pocas ocasiones este diagnóstico se establece de manera adecuada. Se ha demostrado también que cuando se les trata la abstinencia, la agitación y la irritabilidad se reducen de manera notoria. También, cuando no se identifica y no se prescribe tratamiento, es más frecuente la prescripción de benzodiazepinas y la aplicación de medidas de sujeción. Por lo tanto la identificación y el manejo de la dependencia a la nicotina, cuando ésta está presente, debe ser una conducta imperativa en el manejo de pacientes esquizofrénicos en unidades de urgencias. Con ello se pueden evitar problemas y complicaciones.

Los autores reconocen que su estudio tiene una serie de limitaciones. Por una parte la muestra no es suficientemente amplia por lo que sus hallazgos requieren ser replicados por trabajos futuros. Además se deberán extender a seguimientos más prolongados. El dato de que los pacientes con niveles altos de dependencia a la nicotina no respondieron al tratamiento se puede explicar por el hecho de que posiblemente 21 mg no fue una dosis suficiente para ellos. En estudios futuros se deberá efectuar un procedimiento con dosis individualizadas de acuerdo a las necesidades de cada sujeto. Sin embargo, el punto más importante de este trabajo es que contribuye a llamar la atención sobre un aspecto

que con mucha frecuencia no se identifica: el consumo de nicotina en estos pacientes. Además de resolver el problema bioquímico, el tratar este aspecto particular redundará en un beneficio mayor al reducir las dosis de los medicamentos y al hacer sentir al paciente que se le está ayudando, con lo cual se logra una mejor colaboración de su parte.

(Gabriela Villarreal)

Bibliografía

ALLEN MH, DEBANEÉ M, LAZIGNAC C y cols.: Effect of nicotine replacement therapy on agitation in smokers with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Am J Psychiatry*, 168:395-399, 2011.

Migración y salud mental

■ Se calcula que alrededor de 12 millones de personas que radican en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) nacieron en México, lo cual corresponde al 30% del total de extranjeros que viven en ese país y al 25% de la población norteamericana de origen hispano. Quienes se dedican a investigar en este campo consideran que las experiencias sociales adversas e inherentes al fenómeno migratorio, afectan negativamente a la salud mental de los individuos. Hasta ahora solamente un estudio había estimado el efecto de la migración comparando la salud mental de los migrantes a los EUA que habían nacido en México con la de los no migrantes en la población mexicana. Dicho estudio encontró que los individuos que migraban tenían un mayor riesgo para desarrollar trastornos ansiosos y depresivos. Sin embargo, la generalización de esta información es limitada debido a que el tamaño de la muestra evaluada fue insuficiente. En un estudio recientemente publicado, un grupo de investigadores de México y de los EUA seleccionaron a una muestra de sujetos mexicanos que habían migrado recientemente a los EUA (n = 554; 259 hombres y 295 mujeres), y la compararon con un grupo de individuos no migrantes radicados en México (n = 2519; 904 hombres y 1615 mujeres). Particularmente compararon el riesgo de presentar trastornos anímicos y de ansiedad. Además de recabar datos clínicos por medio de una entrevista estructurada, en esta ocasión los investigadores cuidaron aspectos tales como la región de donde provenían los migrantes, sus antecedentes familiares y el nivel socioeconómico previo a la migración para controlar lo más posible el efecto de confusión del fenómeno migratorio sobre los trastornos buscados. La información de la población mexicana se obtuvo de la Encuesta Nacional de Comorbilidad, efectuada por investigadores de la Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Psicosociales del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Para fines del trabajo se utilizaron los datos de 2519 no migrantes que tuvieran un familiar directo migrante. Los migrantes fueron predominantemente masculinos entre los 25 y 45 años de edad. Se compararon las prevalencias de por vida de los trastornos entre ambos grupos.

Los resultados mostraron con claridad en los migrantes una prevalencia significativamente mayor de cualquier tipo

de trastorno depresivo o de ansiedad (17.4% vs. 11.7%). La prevalencia también fue mayor cuando se dividieron entre trastornos depresivos (11.0% vs. 8.2%) y de ansiedad (10.1% vs. 6.2%). Específicamente, los migrantes tuvieron una prevalencia mayor de cualquier subtipo de trastorno, sin embargo la significancia estadística se obtuvo únicamente para la ansiedad generalizada (2.9% vs. 1.4%) y para la fobia social (5.2% vs. 3.2%). El valor de este trabajo radica en que es el único estudio que ha evaluado la migración y el riesgo de trastornos psiquiátricos en muestras representativas de sujetos migrantes. La comprobación de que los migrantes presentan más riesgo para desarrollar depresión o ansiedad en comparación con sus familiares que no migran provee la primera evidencia directa de que ciertas experiencias vivenciales, tales como la de migrar, facilitan el desarrollo de problemas de salud mental clínicamente significativos. Por otra parte se encontró que este efecto, si bien se identifica en la totalidad de la población migrante global (razón de momios 1.42), afecta más a individuos de entre 18 y 25 años de edad (razón de momios 3.89).

La información producto de este estudio confirma la hipótesis de los autores y supera las limitaciones que presentaban algunos estudios previos: en primer lugar elimina la inclusión exclusiva de migrantes de primera generación ya que la compara con las condiciones de salud mental de los hijos de migrantes nacidos en los EUA. En segundo lugar, el analizar los datos con modelos de sobrevida asegura que aquellos trastornos que ocurrieron previos a la migración no sean considerados como efectos que se pudiesen adjudicar a ella. En tercer lugar, se mejoró el ajuste de la selección de los migrantes al comparar a los migrantes en los EUA con sus propios familiares no migrantes, eliminando así el sesgo de incluir familias con y sin miembros migrantes. Muchos estudios sociológicos consideran que ciertas características de la familia, tales como la seguridad económica que permite la inversión inicial para migrar, son determinantes importantes de la migración. Por lo tanto la identificación de estos componentes de riesgo para el desarrollo de psicopatología podrá ayudar a identificar y a evaluar a los posibles factores etiológicos. Muchos estudios de migración y salud mental se dirigen a identificar a la discriminación como la responsable del incremento de los trastornos. De hecho, algunos estudios sobre migrantes caribeños a Europa sugieren una relación directa entre discriminación y psicosis. También en los EUA hay evidencia de asociación entre experiencias de discriminación y depresión entre sujetos de origen hispano. Todos estos aspectos hacen considerar a los autores que si bien la información que han generado permite una mejor comprensión del fenómeno, no se deben descartar las distinciones entre diversos tipos de migrantes; estos difieren dramáticamente en los factores que influyen en la migración y en la condición en la que son recibidos en el país a donde llegan.

(Ingrid Vargas)

Bibliografía

BRESLAU J, BORGES G, TANCREDI D y cols.: Migration from Mexico to the United States and subsequent risk for depression and anxiety disorders. A cross national study. *Arch Gen Psychiatry*, 68:428-433, 2011.

El sistema opioide endógeno en el trastorno límite de la personalidad

■ El trastorno límite de la personalidad (TLP) se caracteriza por una falla en la regulación efectiva de las respuestas emocionales. Los estudios epidemiológicos refieren en sus hallazgos que esta entidad tiene una prevalencia de por vida de entre el 1 y 5%, además de que casi el 75% de los casos corresponden al sexo femenino. Con mucha frecuencia quienes lo presentan tienen padecimientos agregados tanto del eje I como del II, y su nivel de discapacidad suele ser elevado. Las fallas de regulación emocional se expresan, entre otras, por manifestaciones de labilidad afectiva y por pérdida del control de impulsos que con frecuencia lleva a la conducta agresiva dirigida tanto hacia los demás como hacia ellos mismos. Se ha encontrado que esta entidad clínica tiene características similares a la depresión mayor, tanto desde el punto de vista clínico como desde el biológico. El sistema opioide endógeno y los receptores μ participa en la regulación de las emociones, en el umbral al dolor y en las respuestas al estrés, por lo que se ha investigado su participación en los trastornos emocionales, y también en sujetos con TLP. Algunos estudios cerebrales con resonancia magnética han encontrado que, en comparación con individuos sanos, la inducción de estímulos dolorosos causa en estos sujetos mayor actividad en la corteza prefrontal y menor en la amígdala y el cíngulo anterior. Los autores de este trabajo investigaron por lo tanto el papel del sistema opioide endógeno y de los receptores μ sobre la regulación de las emociones en un grupo de sujetos con TLP.

Determinaron la disponibilidad *in vivo* del receptor μ por medio de la aplicación de un potencial de unión no desplazable (PUND) medido con tomografía por emisión de positrones. Utilizaron el radio trazador selectivo [11C] carfentanil durante la inducción de estados de tristeza neutrales y sostenidos en 18 mujeres con el diagnóstico de TLP que no recibía ningún tipo de medicación. El grupo comparativo se conformó con 14 mujeres sanas física y mentalmente. Las pacientes mostraron en el estado basal (neutral) un mayor PUND regional del receptor μ comparado con el encontrado en el grupo control. Las diferencias fueron casi todas bilaterales y localizadas en la corteza órbita-frontal, en el caudado y en el núcleo *accumbens*, así como en la amígdala izquierda. El PUND fue así mismo menor en el tálamo posterior. La inducción de tristeza se asoció a reducciones mayores del PUND en el grupo de pacientes, en el cíngulo pregenual anterior, en la corteza órbita-frontal izquierda, en la amígdala izquierda y en la corteza temporal inferior izquierda. Las pacientes mostraron, también en comparación con los controles, evidencia de una desactivación del sistema opioide endógeno en el núcleo *accumbens* izquierdo, en el hipotálamo y en el hipocampo derecho. Los datos obtenidos, concluyen los autores del trabajo, muestran que existen diferencias entre pacientes con TLP y controles sanos en las condiciones basales, en sus concentraciones del receptor opioide μ y en la respuesta del sistema

opioide endógeno a un reto con un estímulo emocional negativo. Estas diferencias pueden, por consiguiente, estar relacionadas a algunas de las características clínicas de los pacientes con el trastorno. Por lo tanto se puede considerar que la red neuronal de la región estudiada está implicada en la representación y en la regulación de emociones, en la toma de decisiones y en la respuesta al estrés. Estos datos deberán de complementarse con el análisis de las variaciones individuales entre pacientes.

(Eder Patiño)

Bibliografía

PROSSIN AR, LOVE TM, KOEPE RA y cols.: Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 167:925-963, 2010.

Los lípidos de membrana y la respuesta a los antipsicóticos

■ Se ha sugerido que algunas anomalías en el metabolismo de los fosfolípidos pueden influir en la esquizofrenia. Entre sus constituyentes se encuentran los ácidos grasos saturados; algunos de ellos se sintetizan *de novo* en el organismo humano, mientras que otros son aportados por la dieta. Estos últimos son sustratos para la formación ulterior de ácidos grasos esenciales poliinsaturados (AGEP). Se ha visto que existen reducciones en las concentraciones tisulares de los AGEP en pacientes esquizofrénicos, lo cual es independiente del tipo de dieta, de la medicación o del consumo de tabaco. Por otra parte, se ha comprobado que las concentraciones de ácidos grasos en las membranas de los eritrocitos reflejan la composición grasa del tejido cerebral. También se ha descrito que las alteraciones en la composición de ácidos grasos de las membranas neuronales se correlacionan con la intensidad de los síntomas positivos de la esquizofrenia y también con el nivel disfuncional en ciertos dominios de la cognición. Por ejemplo, los niveles bajos de AGEP se correlacionan con un pobre desempeño en las funciones cognitivas relacionadas con la vida diaria, pero no en las relacionadas con la memoria de aprendizaje y la atención. Recientemente el interés de muchas investigaciones se ha dirigido a evaluar si los antipsicóticos modifican la composición de los ácidos grasos, ya que se considera que por medio de la activación de los genes responsables de la homeostasis de los lípidos se puede incrementar su síntesis. La identificación de AGEP en tejido periférico se ha estudiado poco como un posible marcador de respuesta a los tratamientos farmacológicos. Por lo tanto los autores de este trabajo consideraron que la eficacia de los antipsicóticos para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia y para mejorar la función cognitiva podría predecirse midiendo su composición.

Para llevar a cabo la investigación incluyeron a 24 pacientes con esquizofrenia que presentaban al momento de ingresar al estudio una recaída del trastorno con al menos dos semanas sin recibir antipsicóticos y que ameritaba manejo con medicación. A todos se les determinó la intensidad sintomática con la escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y además se les determinó la función cognitiva relacionada con la vida diaria por medio de la aplicación de una prueba específica para ello. Se

determinaron con muestras sanguíneas los niveles de ácidos grasos en las membranas de los eritrocitos por medio de un análisis de cromatografía de gases. Una vez completada la evaluación basal recibieron tratamiento farmacológico. Tres meses después de esta fase se volvió a evaluar a todos los pacientes. Al finalizar se contó con la información de sólo 20 sujetos. Las mediciones basales de los ácidos grasos no se vieron modificadas por la edad de los sujetos ni por el tiempo de evolución del padecimiento. Tampoco sus concentraciones se modificaron notoriamente después del tratamiento. Las concentraciones de AGEP de las membranas se correlacionaron negativa y positivamente con la mejora de la función cognitiva y con la reducción de los síntomas negativos, respectivamente. Se considera entonces que a mayor concentración de AGEP la cognición mejora menos. De acuerdo a los autores, se corrobora la evidencia de que los antipsicóticos ejercen en parte su efecto terapéutico al favorecer la síntesis de los ácidos grasos. Se sabe que la composición de lípidos de la membrana afecta a la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica. En futuros estudios será necesario corroborar estos datos con muestras más amplias y dilucidar la participación individual de cada uno de los diversos elementos que componen a los AGEP.

(Martín Rojas)

Bibliografía

SUMIYOSHI T, HIGUCHI Y, MATSUI M y cols.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in chronic schizophrenia. *Psychiatr Res*, 186:23-27, 2011.

La participación de los lípidos en la enfermedad de Alzheimer

■ La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva de la memoria y por la presencia de conducta aberrante. En la mayoría de los casos aparece en individuos adultos mayores sin que se conozca con exactitud su causa. Los pacientes con EA presentan pérdida de sinapsis y de neuronas y formación de placas seniles extracelulares y de ovillos neurofibrilares intracelulares. Las placas seniles consisten en agregados del péptido β -amiloide el cual se produce a partir de una proteína precursora del amiloide (PPA), también conocida como la proteína β -amiloide A4. Su formación se logra por divisiones secuenciales mediadas por la enzima 1 β -secretasa (BACE 1) y por el complejo de la enzima γ -secretasa. Otra característica esencial de la enfermedad es la formación de acumulaciones intraneuronales de agregados insolubles de tau en la forma de ovillos neurofibrilares. Normalmente la tau participa en el proceso de estabilización de los microtúbulos en los axones, sin embargo en condiciones patológicas se hiperfosforiliza. Este fenómeno causa que la tau se desprenda de los microtúbulos favoreciendo la formación de agregados insolubles que llevan al desarrollo de pares de filamentos helicoidales y de ovillos, los cuales están presentes en abundancia en los cerebros de los pacientes con EA. Si bien se ha documentado una correlación entre el grado de disfunción cognitiva, la acumulación del β -amiloide y la gravedad de la patología tau, la relación precisa entre estas características patológicas fundamentales de la enfermedad se desconoce.

Por otra parte, se ha identificado recientemente que los cerebros de los sujetos con EA muestran «inclusiones adipósicas» o

de «gránulos lipoides» lo que indica que en esta patología también sucede un metabolismo aberrante de lípidos. Ya se habían descrito alteraciones bioquímicas de la composición de lípidos en tejido cerebral *post-mortem* de individuos con EA. Sin embargo, la relación entre la enfermedad y las alteraciones del metabolismo de los lípidos se estableció hasta que el gen del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE) se identificó como un factor de riesgo genético para la enfermedad. Ahora ya se reconoce que la mayoría, si no es que todas las clases de lípidos están implicados en la patogenia de la EA. Esta evidencia se sustenta por los siguientes hechos: primero, los lípidos regulan el tráfico y/o la actividad proteolítica de las proteínas unidas a la membrana y que se sabe participan en el desarrollo de la enfermedad; entre ella se incluyen a las PPA, a la BACE 1 y las presnilinas. Segundo, las entidades citotóxicas responsables de las principales manifestaciones fenotípicas del trastorno, tales como el β -amiloide, ejercen sus efectos al perturbar las membranas celulares a través de mecanismos directos e indirectos. Tercero, los lípidos por sí mismos modulan el potencial patogénico del β -amiloide y tal vez de la tau, al afectar su propensión para agregarse. En el interior celular, los mayores reservorios de colesterol se encuentran en la membrana plasmática y en el compartimiento endocítico de reciclaje. En células en cultivo, cuando aumentan los niveles de ésteres de colesterol se incrementa la liberación de β -amiloides y al inhibirse farmacológicamente una de las enzimas que intervienen en este proceso, se reducen los niveles tanto de β -amiloides como de los mismos ésteres. Estos datos sugieren, por consiguiente, que el balance entre el colesterol libre y los ésteres de colesterol es un parámetro fundamental en el control de la amiloidogénesis, si bien su base molecular todavía no se ha esclarecido.

Una pregunta fundamental en el campo de investigación de la relación entre la EA y los lípidos es la identificación de los mecanismos moleculares precisos que intervienen en los procesos físico-químicos de señalización de las membranas. Particularmente se requiere contestar la pregunta de cuáles son los lípidos que modulan la dirección, el tráfico y la especificidad de las secretasas. ¿Existen ciertos lípidos que predisponen a o que protegen contra la enfermedad? Se desconoce también por el momento cuáles lípidos y cuáles enzimas metabólicas podrían ser un posible blanco terapéutico que permita el desarrollo de fármacos para la EA. La respuesta a estas incógnitas deberá encontrarse con el avance tecnológico para el análisis de lípidos, o «lipodómica». Este procedimiento permite la identificación de una amplia variedad de cambios de lípidos que ocurren como resultado bien sea de manipulaciones experimentales, o bien de la misma enfermedad. El reconocer estos cambios les permitirá a los investigadores identificar las vías bioquímicas que se afectan o bien las que son la causa de la enfermedad. De manera similar a la proteómica y a la genómica, la lipodómica puede desenmascarar el intercambio de información de las vías bioquímicas y proveer de datos que expliquen las bases moleculares de los cambios celulares. Además, la lipodómica ofrece un enorme potencial para la identificación de biomarcadores en fluidos corporales. Estos podrían ser de gran ayuda como herramientas de diagnóstico en las etapas incipientes de los procesos de demencia. Este es un campo que se ha desarrollado rápidamente en el curso de los últimos años y que ha permitido identificar cambios en la actividad de los lípidos en los cerebros de los pacientes, en modelos animales de la enfermedad y en cultivos celulares de neuronas tratadas con β -amiloide. La predicción es que el número de tales estudios crecerá exponencialmente en el futuro cercano y que

aportará información adicional para la comprensión de la EA y de otros trastornos neurodegenerativos.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

DI PAOLO G, TAE-WAN K: Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nature Reviews Neuroscience*, 12:284-296, 2011.

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz Programa JULIO-AGOSTO 2011

Nombre del curso	Coordinación	Fechas
• Medicina, sexualidad y teoría del apego	Dr. Iván Arango de Montis Dra. Lourdes García Fonseca	Julio 4 al 6 *
• Intervención multidisciplinaria para el manejo de la depresión	Dr. Danelia Mendieta Cabrera Manuel Alejandro Muñoz Suarez	Julio 11 al 13 *
• Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Actualización	Dr. Juan Manuel Saucedo Dra. Miriam Feria	Julio 18 al 22 *
• Trastornos afectivos y de ansiedad para profesionales de salud en el primer nivel de atención	Dr. Manuel Muñoz Suárez	Julio 25 al 29 *
• Salud mental y Psicopatología	Dra. Martha Ontiveros Uribe	Julio 13 (10:00-11:30)
• La importancia de la musicoterapia en el manejo de trastornos mentales	Dr. Enrique O. Flores Gutiérrez	Julio 27 (10:00-11:30)
• El cine como recurso didáctico en la enseñanza de la psicopatología	Dra. Martha Ontiveros Dr. Manuel Muñoz Suárez	Agosto 1 al 3 *
• Actualización en urgencias psiquiátricas	Dr. Alejandro Molina López Dr. Alejandro Díaz Anzaldúa	Agosto 8 al 12 *
• Prevención en el manejo de los problemas de la conducta alimentaria	Dra. Claudia Unikel Santocini	Agosto 15 al 17 *
• Actualización en psiquiatría	Dr. Gerhard Heinze Martin	Agosto 22 al 26 *
• Introducción a la musicoterapia	Dr. Enrique O. Flores Gutiérrez	Agosto 29 al 31 *
• Relación entre uso de psicofármacos y suicidio	Dr. Alejandro Molina López	Agosto 10 (10:00-11:30)
• Trastornos psiquiátricos en el embarazo y en el posparto	Dra. Lourdes García Fonseca	Agosto 24 (10:00-11:30)

* Modalidad: Presencial

MAYORES INFORMES
Psic. Dulce Mejía. Tel: 4160 5421
difusión@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. Teléfono: 4160-4128.
Fax: 4160-5290.

Suscripción anual 2011

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 290.00	USD 60.00
Personas físicas	\$ 290.00	USD 50.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 150.00	USD 50.00

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

