

## Trastornos de conducta en hijos adolescentes de madres que consumieron alcohol durante el embarazo

■ El consumo de alcohol durante el embarazo es frecuente y se asocia a riesgos importantes para la salud y el desarrollo de los productos expuestos. A pesar de que las autoridades sanitarias de muchos países advierten sobre la necesidad de reducir su consumo durante la gestación e inclusive lo recomiendan anticipadamente en aquellas mujeres que planean embarazarse, se calcula que casi un tercio de las embarazadas consumen alcohol en algún momento durante su embarazo y un cuarto de ellas lo hace a lo largo del primer trimestre. El consumo elevado de alcohol puede generar un síndrome de alcoholismo fetal el cual, entre otras alteraciones, incluye deficiencias en el crecimiento y desarrollo del Sistema Nervioso Central. Afortunadamente, la mayoría de las mujeres que beben durante el embarazo son consumidoras ocasionales y moderadas, si bien se desconoce con certeza qué efectos tiene este tipo de consumo limitado sobre el producto. En un artículo reciente, un grupo de investigadores valoró qué efectos deletéreos se podrían identificar en un grupo de hijos adolescentes de mujeres que bebieron alcohol durante el embarazo.

Evaluaron a 592 adolescentes y a sus madres utilizando los datos de un estudio longitudinal que valoró la exposición prenatal a sustancias. El estudio se inició en 1982 e incorporó a mujeres en su cuarto y séptimo mes de gestación, y posteriormente incluyó en las valoraciones a sus hijos recién nacidos, a los 8 y 18 meses y a los 3, 6, 10, 14 y 16 años de vida. Los datos sobre la cantidad, frecuencia y patrón de consumo de alcohol se estandarizaron para definir lo que denominaron consumo promedio diario de bebidas de contenido alcohólico que incluían cerveza, vino y licores. Los investigadores encontraron que en los adolescentes que en la etapa del primer trimestre de su gestación fueron expuestos a una cantidad promedio de una o más bebidas alcohólicas al día, tuvieron criterios diagnósticos para trastornos de la conducta con una frecuencia tres veces mayor que los adolescentes hijos de madres que no ingerieron alcohol o con un consumo leve. Sin embargo, la

asociación entre consumo elevado prenatal y los trastornos de conducta no fue lineal; la asociación obtuvo significancia sólo cuando se superó el nivel de consumo de una bebida alcohólica al día durante el primer trimestre.

De acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM IV, los trastornos de conducta corresponden a problemas graves del comportamiento que persisten por más de 12 meses y que incluyen agresividad hacia otras personas o animales, destrucción de propiedades ajenas, robo y violaciones importantes de las normas sociales. Con los datos obtenidos los autores del trabajo concluyen que desde una perspectiva clínica, la exposición prenatal al alcohol en cantidades importantes deberá ser considerada como un riesgo más para generar trastornos de conducta en los hijos de dichas mujeres, en el curso de los años posteriores. Indudablemente, el siguiente paso será definir las interacciones entre la exposición prenatal, los factores ambientales y la herencia. Esto permitirá tener un concepto más claro de la relación entre el alcohol en la gestación y los trastornos ulteriores de la conducta.

(Mónica del Río)

### Bibliografía

LARKBY CA, GOLDSCHMIDT L, HANUSA BH y cols.: Prenatal alcohol exposure is associated with conduct disorder in adolescence: findings from a birth cohort. *J Amer Acad Child and Adolesc Psychiatry*, 49:262-271, 2011.

## Contenido

<b>Trastornos de conducta en hijos adolescentes de madres que consumieron alcohol durante el embarazo</b>	<b>37</b>
<b>Efecto antidepressivo de los antipsicóticos atípicos</b>	<b>38</b>
<b>Vacunas antiadictivas</b>	<b>38</b>
<b>Efectos a largo plazo de la estimulación cerebral profunda en la depresión resistente</b>	<b>39</b>
<b>Eficacia antidepressiva a largo plazo de la combinación fármaco/psicoterapia</b>	<b>40</b>
<b>Células troncales pluripotenciales para desarrollar modelos neuronales en la esquizofrenia</b>	<b>41</b>

# Efecto antidepressivo de los antipsicóticos atípicos

■ El principal obstáculo que los clínicos enfrentan al tratar a la depresión mayor es la baja tasa de remisión sintomática. Se calcula que después de un primer intento terapéutico a dosis y tiempos suficientes, sólo una tercera parte de los pacientes logran remitir. Por otra parte, aun logrando ese nivel, muchos pacientes mantienen síntomas residuales tales como fatiga o falta de concentración. De hecho, se considera que cuando estos persisten se aumentan las probabilidades de una recaída en el futuro cercano. La decisión más frecuente ante esta situación es el cambiar de un antidepressivo a otro, de preferencia con diferente mecanismo de acción. También se puede mantener el mismo fármaco agregando otro agente adicional como litio, triyodotironina, o bien otro antidepressivo. Recientemente ha surgido evidencia que sostiene que una opción con buenas probabilidades de respuesta es adicionar al antidepressivo un antipsicótico atípico (APA). Esta evidencia llama la atención ya que parecería paradójico utilizar un medicamento que bloquea a los receptores de dopamina tipo D2, cuando se sabe que en la depresión ocurre un estado hipodopaminérgico. Por otra parte, se acepta que los antipsicóticos típicos están indicados solamente para la depresión con sintomatología psicótica. Lo que llamó la atención desde los primeros estudios que evaluaron la combinación APA/antidepressivos, fue que dosis bajas de los antipsicóticos eran suficientes para mejorar los síntomas depresivos. Como se sabe, los APA, además de actuar sobre la dopamina, ejercen un efecto antagónico sobre los receptores 5HT2A lo cual explica su efecto antidepressivo. Por otra parte, está claramente documentado que el tratamiento crónico con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) reduce la frecuencia de disparo de las neuronas noradrenérgicas debido a que estimulan al receptor 5HT2A que, entre otros sitios, está presente en las interneuronas gabérgicas que inervan a las noradrenérgicas; es conocido que el efecto antidepressivo de los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN) implica un incremento de la actividad noradrenérgica central, así que es claro el papel que juega este neurotransmisor en los trastornos del ánimo. Es entonces razonable considerar que algunos pacientes no respondan a los ISRS, ya que si bien con ellos se sobre activa la transmisión serotoninérgica, inducen simultáneamente una atenuación de la noradrenérgica. Sería también lógico pensar que el producir un antagonismo sobre el receptor 5HT2A (como sucede con los APA) tendría un efecto antidepressivo. De hecho hay estudios *in vitro* que demuestran que la risperidona, la olanzapina y el aripiprazol evitan la atenuación de la velocidad de disparo de las neuronas noradrenérgicas producida por los ISRS. Otra propiedad de los APA relacionada con el efecto antidepressivo es su afinidad por el receptor 5HT1A. Tanto el aripiprazol como la ziprasidona son potentes agonistas de este receptor de serotonina, por lo que muestran un efecto muy similar al producido por la buspirona la cual se considera una alternativa de estrategia de adición en las depresiones resistentes.

tes. Diversos estudios en animales de laboratorio han constatado que la acción agonista persistente sobre este receptor incrementa la transmisión serotoninérgica en el hipocampo. Por otra parte, el aripiprazol tiene una ventaja adicional: modula la actividad dopaminérgica; en este sentido reduce el efecto cuando la actividad de la dopamina en el medio es alta y lo incrementa si es baja, como sería el caso de algunos estados depresivos. Por consiguiente, se puede considerar a este APA como un fármaco antidepressivo en sí mismo ya que ejerce simultáneamente un efecto agonista en los receptores D2, y 5HT1A, un efecto agonista parcial en el 5HT2C y un efecto antagonista sobre el 5HT2A. Finalmente, por ahora sólo a nivel teórico, se empieza a considerar que el efecto de antagonismo sobre el receptor 5HT7 que tienen algunos APA también influye en su actividad antidepressiva. Estudios experimentales han corroborado que el producir un antagonismo sobre este receptor aumenta la transmisión serotoninérgica mediada por el 5HT1A. De hecho muchos antidepressivos como la amitriptilina tienen efecto antagónico sobre este receptor particular.

Múltiples ensayos clínicos controlados han demostrado que es eficaz adicionar APA a los antidepressivos cuando los pacientes no responden. Posiblemente el más estudiado en este aspecto sea el aripiprazol. Al decidir utilizarlo el clínico deberá considerar varios aspectos relacionados con la farmacología de este compuesto. Se debe tomar en cuenta que tiene una vida media plasmática prolongada por lo que el alcanzar el estado estable requiere de su administración por varios días. Es también necesario considerar que la saturación de los receptores cerebrales mencionados, que participan en el efecto antidepressivo, se logre con dosis relativamente bajas. Esto es importante ya que con ello se reducen los efectos colaterales. La acatisia suele presentarse con el uso de aripiprazol a dosis bajas; cuando esto sucede lo más recomendable es suspenderlo y reiniciarlo después de algunos días a dosis más bajas. El otro efecto colateral más común es una sensación de inquietud. Una vez obtenido el efecto deseado con la adición del aripiprazol, no hay una guía para determinar por cuánto tiempo debe continuarse. Esto se deberá individualizar en cada caso y lo más recomendable sería intentar suspenderlo después de un tiempo razonable y reiniciarlo si los síntomas se reactivan. Finalmente, si no hay éxito con su uso esto no descarta la posibilidad de lograr el efecto benéfico con otro fármaco de la misma clase.

(Ingrid Vargas)

## Bibliografía

BLIER P, BLONDEAU C: Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazol in treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*, 128S1: S3-S10, 2011.

## Vacunas antiadictivas

■ El manejo habitual de los trastornos por dependencia a sustancias adictivas ha sido la combinación de psicoterapia con medicación. Sin embargo, hace ya algunos años

surgió la posibilidad de desarrollar vacunas con efectos anti-adictivos. Estas vacunas reflejan un cambio en el concepto que se había tenido sobre estos problemas de salud: las sustancias adictivas son «cuerpos extraños» al organismo que pueden ser «atacados» por el sistema de defensa sistémico. Al ingresar por cualquier vía se distribuyen rápidamente en el cerebro y activan a varios sistemas de neurotransmisión. Para ello es necesario que la molécula sea lo suficientemente pequeña para atravesar la barrera hemato-encefálica. Una vez en el cerebro, el primer paso del proceso adictivo consiste en estimular el sistema neurológico de recompensa por medio de la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens*. Los investigadores en este campo consideran que si bien el pensar en desarrollar vacunas anti-adictivas suena a ciencia ficción, la realidad es que se está muy cerca de lograrlo. Sorprendentemente, la idea del tratamiento inmunológico anti-adictivo surgió hace ya más de 40 años; en 1972 se publicaron los primeros hallazgos sobre el desarrollo de una vacuna para tratar la adicción a la morfina. Se demostró que si se administraba a ratas un hapteno de morfina se inducía la producción de anticuerpos. Se observó que estos anticuerpos reducían las concentraciones séricas de morfina en los roedores y reducían la autoadministración de heroína en monos. A partir de entonces se iniciaron los estudios de inmunización pasiva para tratar la dependencia a diversas sustancias adictivas.

¿Cómo se logra el efecto protector de las vacunas? Las vacunas antidrogas actúan disparando una respuesta inmune contra el agente específico. En la mayoría de los casos se induce también una memoria inmunológica. Los complejos inmunológicos generados, al ser demasiado grandes para atravesar la barrera hemato-encefálica, atrapan a la molécula en la circulación eliminándola del organismo. De esta forma se reduce el efecto generado por la sustancia lo cual disminuye la necesidad de uso por el sujeto. Las sustancias de abuso no producen por sí mismas en el sujeto que las consume una respuesta inmunológica creando anticuerpos que las atrapan y las eliminan. Por lo tanto, es necesario que en la creación de vacunas anti-adictivas la sustancia a inactivar se conjugue con una molécula que produzca inmunogenicidad, como una proteína extraña acarreadora (toxina inactiva del cólera o albúmina bovina, por ejemplo). Entonces, la efectividad de la vacuna se determina identificando su capacidad para producir anticuerpos con alta afinidad para unirse a la sustancia de abuso. En la actualidad se llevan a cabo estudios clínicos con vacunas para la dependencia a la cocaína y a la nicotina. La vacuna contra la cocaína es un hapteno de cocaína conjugada con la toxina del cólera B inactivada. La vacuna induce una respuesta específica con la formación de anticuerpos contra la cocaína. Posteriormente, las moléculas de cocaína unidas al anticuerpo son desdobladas por colinesterasas circulantes que las convierten en sustancias inactivas y de esa manera son eliminadas. En los estudios de fase I con esta vacuna se demostró que generan títulos importantes de anticuerpos, que éstos duran alrededor de dos a cuatro meses en circulación y que su administración no produce efectos colaterales importantes. Otro

estudio de fase 2a, demostró que los títulos de anticuerpos no varían con la aplicación de dosis bajas (100µg x 4) o dosis altas (400µg x 4). A los seis meses de seguimiento el 89% de los sujetos con dosis bajas y el 43% de los de dosis altas permanecían en abstinencia. Con respecto a la vacuna de nicotina hay en la actualidad tres tipos de vacunas conjugadas en evaluación. El hapteno de nicotina de una de ellas está conjugado a la exo-proteína A de pseudomona aeruginosa (NicVAX). Actualmente está en fase 2 de estudios con tres ensayos clínicos en proceso. Se ha encontrado una relación lineal entre la dosis y la respuesta clínica. Hay evidencia de que produce abstinencia a la nicotina entre los sujetos vacunados y que no genera efectos colaterales importantes. Resultados similares se han encontrado con la vacuna TA-NIC compuesta de un hapteno de nicotina conjugado a toxina inactiva del cólera. Por otra parte, la vacuna NicQb conjuga el hapteno con una partícula tipo virus formada por la expresión recombinante de la cubierta del bacteriófago Qb. Los resultados en los primeros estudios han mostrado una buena eficacia, sin embargo se han reportado frecuentemente casos de manifestaciones similares a las infecciones virales de vías aéreas superiores. También se encontró que la duración de abstinencia está relacionada con la titulación de anticuerpos, siendo más efectiva cuando la titulación es más alta.

En conclusión, el desarrollo de vacunas anti-adictivas parece ser un campo promisorio para avanzar en el tratamiento farmacológico de las dependencias químicas. Además de los estudios mencionados, también hay en la actualidad en proceso ensayos clínicos con vacunas contra la dependencia a la heroína y a la meta-anfetamina. El futuro en esta área será contar con vacunas más eficaces y su combinación con técnicas y procedimientos conductuales que ayuden al control del problema. Si bien estos son los primeros pasos que se dan en la solución de éste, no sería fantástico pensar que a la larga se podrían utilizar vacunas profilácticas en aquellos sujetos que, por antecedentes genéticos, por el ambiente de desarrollo o por características de personalidad, tengan un elevado riesgo de generar problemas de abuso y dependencia a sustancias.

(Rafael López Sánchez)

### **Bibliografía**

SHORTER D, KOSTEN TR: Antidrug vaccines: fact or science fiction? *Psychiatric Times*, 28 (4): 1-7, 2011.

## **Efectos a largo plazo de la estimulación cerebral profunda en la depresión resistente**

■ El término «depresión resistente» se aplica a aquellos casos en los que no se responde a al menos dos intentos de

tratamiento con antidepresivos de diferente clase, administrados en dosis y tiempos suficientes. Para algunos clínicos este concepto debe incluir también la falta de respuesta a un intento de tratamiento electroconvulsivo. La estimulación cerebral profunda (ECP) apareció hace ya tiempo como una alternativa para tratar a las depresiones resistentes. El procedimiento consiste en la colocación de electrodos bilaterales en sitios neuroanatómicos específicos para enviar, de manera continua, estímulos eléctricos producidos por la implantación de un generador de pulsos. Entre los diversos grupos de investigación que han desarrollado esta técnica, el grupo de la universidad de Toronto, en Canadá, ha sido uno de los más activos. En años previos publicaron los resultados de este procedimiento seis meses después de haberlo aplicado en el giro subcalloso del cíngulo (área 25 de Brodmann), a seis pacientes resistentes. Posteriormente publicaron los resultados al año de seguimiento y con la extensión de la muestra a 20 sujetos. Debido a que este tratamiento es un procedimiento invasivo y aún a nivel experimental, es importante obtener información sobre su eficacia y seguridad a más largo plazo. Para ello, en una publicación reciente presentan los datos del seguimiento de esos mismo pacientes desde tres hasta seis años después de la implantación de la ECP (promedio 3.5 años).

El promedio de duración del seguimiento postquirúrgico de estos sujetos fue de 42.1 meses. La duración acumulada de seguimiento fue de 841 meses o bien de 70 pacientes/año. Un total de cuatro pacientes se perdieron en el transcurso de las evaluaciones por diversas razones. A dos se les retiró el equipo por falta de respuesta. Al analizar los datos encontraron que respondió el 62.4% después del primer año, el 46.6% después de dos años y el 75% al final del tercer año. La mayoría de los que mantuvieron la condición de respuesta después de la última visita de seguimiento (ocho de 11) también habían respondido al final del primer año. Durante el seguimiento ocho pacientes se hospitalizaron por causas médicas en un total de 12 ocasiones. La mitad de estas hospitalizaciones fue por causa psiquiátrica (empeoramiento de la depresión, o bien por ideación suicida). El resto fue por causas no psiquiátricas. No se encontraron efectos adversos relacionados al equipo. En algunas ocasiones ciertos pacientes perdieron mejoría debido a que las baterías se agotaron sin que esto fuera identificado anticipadamente. A lo largo del seguimiento tres pacientes fallecieron: uno por cáncer de colon y los otros dos por suicidio. Los autores aceptan que sus resultados, si bien tienen limitaciones por ser un estudio abierto y con un número insuficiente de pacientes, muestran que esta alternativa puede ser de eficacia para algunos deprimidos resistentes, con un razonable porcentaje de mejoría y sin generar riesgos por efectos indeseables a largo plazo. En la medida en que se tengan resultados de otros estudios similares, se podrá definir con mayor claridad el lugar que ocupa esta alternativa de tratamiento para la depresión resistente. También se podrá determinar la factibilidad de asociarla a otros tratamientos tanto psicológicos como farmacológicos.

(José Nicolás Iván Martínez)

## Bibliografía

KENNEDY SH, GIACOBBE P, RIZVI SJ y cols.: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*, 168: 502-510, 2011.

# Eficacia antidepresiva a largo plazo de la combinación fármaco/psicoterapia ¿Es igual para todos?

■ Se considera que en el tratamiento de los trastornos depresivos, la combinación de medicación con alguna intervención de psicoterapia es más efectiva que el solo uso de fármacos. Sin embargo, no existe aún suficiente evidencia sobre cuál es el resultado a largo plazo de la aplicación conjunta de estas dos alternativas. La información generada por varios estudios sugiere que el beneficio agregado de las intervenciones psicológicas radica en que producen efectos profilácticos adicionales al proveer a los pacientes de habilidades de enfrentamiento que previenen o que reducen las recaídas. Un trabajo reciente, por ejemplo, mostró que un grupo de pacientes deprimidos graves que recibieron psicoterapia interpersonal además del tratamiento farmacológico tuvieron, en las evaluaciones a los tres y doce meses posteriores, una recuperación más consistente que aquellos pacientes con cuadros similares y que sólo recibieron medicación. No obstante, en las valoraciones para determinar comparativamente la eficacia de estas dos alternativas, se le ha dado poca importancia al impacto de las características individuales de los sujetos sobre los resultados finales. De acuerdo a algunos clínicos, es factible que las intervenciones de psicoterapia sean más efectivas en aquellos pacientes que experimentaron eventos traumáticos durante la infancia temprana.

Para definir con mayor claridad este aspecto, un grupo de investigadores reanalizó los datos generados por un estudio comparativo entre farmacoterapia individual *versus* psicoterapia más medicación, en un grupo de sujetos deprimidos. Encontraron que en quienes recibieron la combinación, ésta fue más efectiva que los medicamentos pero únicamente para aquellos pacientes con antecedentes de eventos traumáticos infantiles. Para el grupo total la combinación solamente generó un efecto ligeramente mayor. El estudio original asignó de manera aleatoria a 124 pacientes hospitalizados con el diagnóstico de depresión mayor grave, para recibir psicoterapia interpersonal, farmacoterapia o la combinación de ambos tipos de tratamiento. De manera prospectiva, hicieron revaloraciones de la evolución de los sujetos 3, 12 y 75 meses después de haber egresado del hospital. La calificación de la escala de Hamilton para depresión se usó como medida principal de respuesta. La mejoría clínica fue similar para ambas modalidades de tratamiento después de cinco años de seguimiento, si bien la velocidad de respuesta fue mayor

en las primeras etapas. Quienes recibieron la combinación fármacos/psicoterapia mostraron una respuesta anti-depresiva más temprana pero sólo en las primeras fases del seguimiento ya que en etapas posteriores la respuesta fue similar para ambos tratamientos. Sin embargo, en comparación con la que no la recibieron, los que recibieron psicoterapia mostraron una mejoría más consistente a lo largo del tiempo (11% vs 28%). Adicionalmente, los de respuesta consistente con la combinación tuvieron con mayor frecuencia antecedentes de eventos adversos en etapas tempranas de la vida, lo cual representa entonces para los autores un posible factor moderador de la respuesta clínica. Estos datos hacen concluir que la combinación fármaco/psicoterapia ofrece una mejor y más sostenida respuesta terapéutica a largo plazo y que además es más efectiva sobre todo para aquellos pacientes que tienen antecedentes de eventos adversos en etapas críticas de la vida. El estudio, si bien aporta información importante para que el clínico considere en todo paciente la valoración de antecedentes traumáticos, tiene ciertas limitaciones. El seguimiento natural de la muestra no evita que los resultados puedan modificarse por un amplio número de factores incidentes a lo largo del seguimiento; la búsqueda del evento previo como moderador de la respuesta no fue un objetivo inicial del estudio sino que se indagó una vez que los pacientes ya estaban en tratamiento; es posible también que estos resultados no se puedan generalizar más que a pacientes deprimidos en condiciones iniciales de hospitalización. A pesar de estas limitaciones el trabajo pone de relieve la necesidad de valorar en este tipo de estudios el impacto del trauma emocional temprano como moderador de la respuesta antidepressiva. Si bien este es un elemento necesario de evaluar, se deberá de tener cuidado en que al hacerlo se cuente con información confiable, corroborando que los cuestionarios clínicos que lo determinen tengan suficiente confiabilidad.

(Josué Vásquez)

## Bibliografía

- CUIJPERS P, VAN SA, HOLLON SD y cols.: The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 121: 415-423, 2010.
- ZOBEL I, KECH S, VAN CALKER P y cols.: Long-term effect of combined interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy in a randomized trial of depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, 123: 276-282, 2011.

# Células troncales pluripotenciales para desarrollar modelos neuronales en la esquizofrenia

■ Al igual que lo que sucede con otros trastornos neurológicos y psiquiátricos, los mecanismos celulares y moleculares que se presentan en la esquizofrenia son difíciles de investigar. Esto se

debe principalmente a que es muy complicado, o prácticamente imposible, tener acceso directo al tejido cerebral de los sujetos con la enfermedad. Una alternativa surgida recientemente es la de obtener fibroblastos de pacientes y reprogramarlos para que presenten características similares a las de las neuronas. Los resultados de estos trabajos pueden considerarse como un primer paso para obtener un procedimiento que posiblemente permitirá, en un futuro cercano, resolver el problema mencionado. Un grupo de investigadores que publicó recientemente sus resultados en la revista *Nature*, obtuvo fibroblastos de cuatro pacientes esquizofrénicos y los reprogramó con éxito para inducir células troncales pluripotenciales (CTP). Para ello utilizaron vectores virales que expresaban una serie específica de factores de transcripción. Posteriormente diferenciaron estas células para obtener células progenitoras neurales y finalmente lograron producir CTP. Para conformar un grupo control, efectuaron el mismo procedimiento pero con fibroblastos de sujetos sin la enfermedad.

En una siguiente fase del experimento agregaron a los cultivos celulares virus de la rabia. Encontraron que la diseminación transneuronal de estos en las neuronas de los pacientes con esquizofrenia (CTP-E) fue menor en comparación con la diseminación observada entre las neuronas del grupo control (CTP-E), lo cual era indicativo de una interconectividad neuronal reducida en la enfermedad. Las neuronas CTP-E también mostraron una menor cantidad de neuritas y un decremento en la densidad de la proteína 95 postsináptica, la cual es un marcador de sinapsis. Sin embargo, los niveles del resto de proteínas asociadas a las sinapsis se mantuvieron inalterados. También los experimentos electrofisiológicos mostraron actividad neuronal espontánea normal en las neuronas de los pacientes. La interpretación que los investigadores le dan a estos resultados es que la conectividad reducida en las neuronas de los esquizofrénicos no parece afectar la actividad sináptica espontánea. Al llevar a cabo análisis de micro-arreglos se encontró que la expresión de casi 600 genes estaba alterada en las neuronas CTP-E, incluyendo a genes involucrados en los procesos de señalización del glutamato, del AMP cíclico o del WNT. Una cuarta parte de estos genes ya se había identificado como asociados a la enfermedad, como por ejemplo la neurregulina 1 (NRG 1). Los autores también encontraron variaciones en el número de copias de 42 genes en estas mismas neuronas. Sin embargo, esto no pareció relacionarse con cambios importantes en la expresión génica global, y por lo tanto podrían no estar asociados a la esquizofrenia. De manera interesante observaron que si trataban a las neuronas de los pacientes con un antipsicótico, se incrementaba la conectividad durante las últimas tres semanas de la diferenciación neuronal y también se normalizaba la expresión de algunos genes. Las neuronas CTP-E de este estudio presentaban muchas (no todas) de las anomalías predichas por los estudios en modelos animales de la enfermedad, así como en lo observado en tejido *post-mortem* de pacientes.

Además de lo anterior, el trabajo publicado agrega información sobre ciertos genes involucrados en el desarrollo neuronal cuya participación en la esquizofrenia no había sido reconocida previamente. El estudio por lo tanto proporciona directrices hacia dónde seguir investigando sobre los mecanismos celulares subyacentes a la enfermedad. Un dato no menos interesante fue que los cambios en los genes de las neuronas CTP-E de los cuatro pacientes se traslaparon solo parcialmente. Esto indica que es posible que ciertas combinaciones de cambios de expresión génica puedan afectar algunas vías clave y por consiguiente incrementen la vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad. Desde luego que la identificación precisa de estas vías se podrá determinar por medio de estudios que usen este procedimiento y que incluyan muestras más grandes de pacientes. Otra perspectiva

adicional que proporciona este trabajo es que hasta ahora se habían desarrollado modelos de generación de este tipo de neuronas únicamente en enfermedades producidas por la pérdida de función debido a la afectación de un solo gen y que tienen un desarrollo progresivo durante la infancia. La importancia de este trabajo, si bien preliminar, radica en que los datos corresponden

a una enfermedad mental de mucha mayor complejidad genética y de gran diversidad de expresión clínica.

(Carlos Berlanga)

### Bibliografía

BRENNAND KJ, SIMONE A, JOU J y cols.: Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature*, 473:221–225, 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.

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

