



INSTITUTO NACIONAL  
DE PSIQUIATRÍA  
RAMON DE LA FUENTE

# Información

## Clínica

Volumen 17

Número 11

Noviembre 2006

### La polaridad del trastorno bipolar y sus implicaciones terapéuticas

■ El trastorno bipolar (TB) es una entidad clínica que en ocasiones resulta difícil de tratar. De acuerdo a un reciente análisis longitudinal efectuado en una cohorte de pacientes bipolares, parece ser que la polaridad predominante en los enfermos a lo largo del tiempo tiene implicaciones tanto para el pronóstico como para el tratamiento. Los autores evaluaron a 224 pacientes diagnosticados con TB y de difícil manejo, y los siguieron durante un tiempo prolongado. Utilizando los criterios diagnósticos del DSM-IV, fueron clasificados de acuerdo a la proporción y predominio de episodios previos en tres categorías: con predominio de episodios de depresión mayor, con predominio de episodios de manía o con predominio de episodios de hipomanía. Del número total de sujetos, 135 tuvieron episodios predominantemente depresivos (“polaridad depresiva”), y 89 tuvieron episodios predominantemente hipomaniacos o maniacos (“polaridad maniaca”).

El mayor predominio de “polaridad depresiva” en el grupo fue lo esperado de acuerdo a los investigadores. Sin embargo, en este subgrupo no se identificaron diferencias de género entre los sujetos, lo cual es discordante con lo habitualmente referido en la bibliografía en donde se ha documentado que en esta forma de evolución predominan las mujeres. Por lo tanto, sugieren que el género no debe influir sobre la selección del tratamiento que se ha de administrar. Otro de los hallazgos de este estudio fue que la “polaridad maniaca” estuvo notoriamente asociada más al TB tipo I que al tipo II. Además los sujetos clasificados con “polaridad depresiva” habían tenido con mayor frecuencia un episodio inicial depresivo, mientras que el número total de episodios a lo largo del seguimiento no fue diferente entre los grupos. Un dato interesante, si bien esperable, fue que los intentos de suicidio se presentaron con mayor prevalencia entre los pacientes con “polaridad depresiva”: 0.71 del total de intentos identificados correspondieron a este grupo, mientras que 0.36

correspondió al grupo de “polaridad maniaca”. Esta diferencia, al decir de los autores, sugiere que la vigilancia y las medidas de prevención de suicidio deben ser más enfáticas en los pacientes con “polaridad depresiva”.

Por lo que respecta al tratamiento, los de “polaridad depresiva” recibieron tratamientos en los que predominaba el uso de la lamotrigina y de antidepresivos, mientras que los de “polaridad maniaca” recibieron con mayor frecuencia antipsicóticos atípicos y neurolépticos convencionales. El no encontrar diferencias entre los grupos en cuanto a la utilización de litio o de otros estabilizadores “clásicos”, hace pensar a los autores que la mayoría de los clínicos siguen juzgando que este tipo de fármacos tienen una eficacia similar para cualquier predominio de polaridad. Concluyen que con los resultados observados, está claro que el tipo de polaridad predominante a lo largo del tiempo de evolución, debe ser un parámetro a considerar para seleccionar el tratamiento más adecuado para los pacientes. Este estudio corrobora las observaciones empíricas de un buen número de clínicos

### Contenido

<b>La polaridad del trastorno bipolar y sus implicaciones terapéuticas</b>	<b>61</b>
<b>La resonancia magnética funcional en el campo de la clínica de los trastornos mentales</b>	<b>62</b>
<b>Las caspasas: su papel en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas</b>	<b>63</b>
<b>La salud mental de los hombres cuyas parejas presentan depresión posparto</b>	<b>64</b>
<b>El efecto de la fluoxetina sobre las células progenitoras tempranas en el cerebro del adulto</b>	<b>65</b>

en cuanto a que, en el TB es de fundamental importancia evaluar la evolución longitudinal del trastorno para poder predecir mejor las posibles respuestas a los tratamientos administrados. Por otra parte, estos datos aportan información valiosa para la identificación de endofenotipos del trastorno, y para poder así evaluar mejor los resultados de las investigaciones terapéuticas de la enfermedad.

(Claudia Becerra Palars)

### **Bibliografía**

COLOM F, VIETA E, DABAN C y cols.: Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disorders*, 93:13-17, 2006.

## **La resonancia magnética funcional en el campo de la clínica de los trastornos mentales**

■ Las neuroimágenes, al proveer información de alteraciones estructurales del cerebro y la médula espinal, han transformado hoy en día la práctica de las neurociencias clínicas en forma rápida y no invasiva. Sin embargo muchos padecimientos tanto neurológicos como psiquiátricos (por ejemplo, el dolor, los trastornos del movimiento, la depresión y las psicosis) no se asocian con las anomalías estructurales que puedan ser detectadas con estas tecnologías. La respuesta a estas necesidades ha sido la incorporación de nuevos métodos capaces de definir por medio de imágenes las funciones cerebrales. Tanto la tomografía por emisión de positrón único (SPECT) como la tomografía por emisión de positrones (PET), que utilizan moléculas radio marcadas como trazadores y que pueden definir funciones fisiológicas (como el flujo sanguíneo) o interacciones moleculares específicas, ya se han integrado en muchas evaluaciones clínicas. Sin embargo, ninguna innovación ha sido tan importante como la de la resonancia magnética funcional (RMf) debido a su flexibilidad, seguridad de aplicación y amplia disponibilidad. La RM convencional define los límites entre los distintos tejidos estudiados de acuerdo a su contenido de agua, mientras que la RMf hace uso de mecanismos de contraste relacionados con los cambios fisiológicos tisulares. Con el tiempo las técnicas de la RMf se han ido perfeccionando. Sobre todo durante los últimos años, la disponibilidad de equipos de alta resolución, por su elevado campo magnético (1.5 a 3 teslas) ha facilitado la detección de cambios locales en la perfusión de oxígeno tisular y el relacionarlos con la actividad cerebral. A este procedimiento se le conoce como contraste BOLD (por sus siglas en inglés: Brain Oxygen Level Dependant) y se aplica con resultados importantes en el estudio funcional del cerebro.

La RMf con técnicas BOLD aún está en su fase de transición de los laboratorios de investigación a las aplicaciones clínicas específicas. No obstante empieza a dar información relevante en aspectos tales como la planeación de procedimientos neuroquirúrgicos, la comprensión de ciertos síndromes clínicos funcionales y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. Estos dos últimos aspectos son de particular relevancia para la clínica de los trastornos mentales. Por trastornos funcionales entendemos todos aquellos síndromes que no presentan alteraciones estructurales definidas o que, si las hubiera, serían sutiles y con una relación no claramente definida con los síntomas clínicos. Por ejemplo el establecer patrones a partir de la diversidad de síntomas psicofisiológicos y de cambios funcionales cerebrales en la esquizofrenia y relacionarlos con las distintas formas clínicas de presentación de la enfermedad, parece ser un campo promisorio que podría proporcionar un acercamiento objetivo a partir del cual identificar subtipos del trastorno. Por ejemplo, el identificar distintos patrones de respuesta cortical prefrontal en sujetos con un primer episodio psicótico por medio de la RMf, podría predecir la evolución bien sea hacia un trastorno esquizofrénico, hacia una psicosis afectiva o hacia otro padecimiento. Esto beneficiaría el pronóstico al iniciar en estas primeras etapas el tratamiento adecuado. Es decir, con estos estudios se generarían marcadores de diagnóstico y de pronóstico. La identificación de estas alteraciones también sería de gran utilidad para detectar a familiares asintomáticos de pacientes esquizofrénicos con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. Por otra parte, en los trastornos genéticamente complejos como es el caso también de la esquizofrenia, el comprender la relación entre los datos provenientes de las imágenes y los genes asociados a la enfermedad, facilitaría la distinción entre las formas causales del trastorno y las asociadas a otros factores no genéticos. De manera similar, los estudios de RMf han aumentado la comprensión de cómo los factores de riesgo genético para la depresión contribuyen a la expresión clínica de esta enfermedad tan heterogénea y tan compleja.

Otro campo de aplicación de la RMf que ha mostrado una amplia expansión en los últimos años es la de la evaluación de la acción de los fármacos. El establecimiento de la farmacodinamia de un compuesto puede ser definido por medio de este tipo de estudios al observar los cambios de la función cerebral ante la presencia del medicamento. También la correlación de los cambios de actividad cerebral y del sitio en donde se producen con las modificaciones conductuales generadas por el fármaco, puede dar información muy relevante. De hecho, el determinar los rangos terapéuticos de los fármacos por medio de visualizar la ocupación de receptores, facilita el trabajo en la investigación de nuevos compuestos. No obstante, es necesario considerar que aún se está en etapas incipientes en estos aspectos y que los resultados deberán verse con cautela. Por ejemplo, es factible que los cambios generados por los fármacos sobre el cerebro difieran entre los efectos a corto y a largo plazo.

Estas aplicaciones junto con muchas otras más, nos

reflejan el estado de avance de este campo particular de las neurociencias. Sin embargo, aún no llega el momento de considerar a la RMf como una práctica de rutina en la clínica. Probablemente el mayor impacto de esta técnica a largo plazo, sea el enfrentar problemas asociados con el manejo de conductas personal o socialmente limitantes (adicciones, compulsiones, etc.). Es decir, entender y potencialmente modificar la interacción del individuo consigo mismo y con su entorno.

(Margarita Horta Carrillo)

## Bibliografía

MATTHEWS PM, HONEY GD, BULLMORE ET: Neuroimaging: Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nature Reviews Neuroscience*, 7:732-744, 2006.

# Las caspasas: su papel en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas

■ Las caspasas son enzimas que cortan las proteínas en regiones específicas de la secuencia de aminoácidos. Dos recientes publicaciones muestran que su bloqueo en ciertas proteínas relacionadas con las enfermedades de Alzheimer (EA) y de Huntington (EH) limita, en modelos animales, el desarrollo de las manifestaciones de estos padecimientos. Si bien estos resultados son hasta ahora meramente experimentales, ponen en evidencia su posible papel protagónico en la génesis (y posiblemente en la terapia) de estos severos padecimientos. Una de las características básicas de la EA es el desarrollo progresivo de placas amiloideas en el cerebro, las cuales son producto de la acumulación anormal de la proteína precursora de amiloide (PPA). La hipótesis amiloidea sostiene que un péptido que es fragmento de la PPA, el denominado A $\beta$ 42, inicia una cascada de incidentes que termina con el desarrollo de las afectaciones clínicas que se observan en la EA. Otros datos adicionales revelan que las caspasas pueden fragmentar a la PPA a nivel del aminoácido aspartato 664 (D664), lo cual a su vez genera la liberación de otro péptido tóxico, la proteína denominada PPA-C31.

En su estudio, Galván y sus colaboradores desarrollaron un modelo de EA en ratón en el que los animales expresan una forma mutante de la PPA humana. Posteriormente volvieron a mutar a la PPA sustituyendo en el D664 el aspartato por alanina (D664A). Finalmente mostraron en forma convincente que los ratones con la mutación D664A no producen la PPA-C31. A pesar de que siguen produciendo otros amiloides de depósito, en estos animales no se desarrollan las manifestaciones fisiológicas y conductuales características de la EA. Por su parte, Graham y sus colaboradores desarrollaron un modelo para estudiar la participación de las caspasas en la EH. Como se sabe,

esta es una enfermedad hereditaria relacionada con una forma mutante de la proteína huntingtina (Htt) la cual posee una región expandida de residuos de glutamato denominada polyQ tract. En una cepa de ratones desarrollada por ellos mismos, que manipulados genéticamente expresaban la Htt con la expansión polyQ tract (ratones YACI 28), lograron generar muchas de las manifestaciones que se presentan en la EH en humanos. De manera particular esta cepa fragmenta la Htt con la subsecuente migración de los fragmentos hacia el núcleo celular. Con base en su conocimiento de que la Htt puede ser fragmentada por las caspasas 3 y 6, y de que dichos fragmentos pueden producir toxicidad, estos investigadores generaron cepas de YACI 28 con variaciones en la Htt, en las que cada uno de los sitios de acción de las caspasas es modificado por sustitución de aminoácidos. De esta manera generaron animales productores de Htt pero resistentes a la fragmentación de las caspasas. Los ratones que carecen totalmente de Htt mueren antes del nacimiento, sin embargo sobreviven cuando tienen además la versión resistente a la fragmentación por caspasas. El principal hallazgo de estos experimentos fue que en contraste con los ratones que expresan YACI128 Htt o las dos formas de resistencia de Htt a las caspasas 3, los que expresan resistencia de Htt a las caspasas 6 no desarrollaron manifestaciones tipo HE. De manera particular, estos ratones no mostraron signos de función motora anormal, neurodegeneración, migración de Htt hacia el núcleo de las células del estriado o un incremento de la exitotoxicidad.

Ambos estudios demuestran que tanto en la PPA y en la Htt, los residuos específicos de aspartato que son el punto de acción de las caspasas, juegan un papel fundamental en el desarrollo de la EA y de la EH respectivamente. Las caspasas se asocian a un buen número de mecanismos biológicos, pero fundamentalmente intervienen en los procesos de muerte celular programada. Su activación está ligada a la respuesta celular al estrés. Si se comprueba (tal y como se encontró en estos estudios), que las mutaciones de aspartato participan en el desarrollo de estas enfermedades neurodegenerativas, entonces es factible considerar que la fragmentación de la PPA y de la Htt con sus incidentes biológicos subsecuentes, son componentes importantes del proceso patológico. Por lo tanto, el evitar la fragmentación por medio de prevenir la actividad de las caspasas puede reducir el desarrollo de las alteraciones neuronales que llevan a las manifestaciones clínicas.

Es importante resaltar el hecho de que la mutación de D664A en la PPA no afectó la producción de A $\beta$ 42 ni el depósito de amiloides. Es posible entonces que la generación de A $\beta$ 42 induzca una señal de estrés que dé como resultado la activación de caspasas y sus consecuencias patológicas. De la misma manera, la fragmentación del sitio de acción de la caspasa 6 en la Htt puede ser la responsable de inducir una señal de estrés celular. La comprensión integral de la patogénesis de la EA y de la EH requerirá una mejor comprensión de estos mecanismos iniciales. No se ha podido comprobar aún si estos mismos mecanismos sean similares en condiciones *in vivo*. No obstante que todavía se conoce muy poco sobre estos

procesos, las compañías farmacéuticas ya están en fases iniciales para el desarrollo de compuestos inhibidores de las caspasas. Si bien todavía no se sabe si es posible que tengan utilidad clínica, los resultados de estos estudios en animales abren una nueva alternativa para comprender mejor estos padecimientos y para buscar nuevas opciones de tratamiento.

(Carlos Berlanga)

## Bibliografía

GALVAN V, GOROSTIZA OF, BANWAIT F y cols.: Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 7130-7135, 2006.

GRAHAM RK, DENG Y, SLOW EJ y cols.: Cleavage at the caspase-6 site is required for neuronal dysfunction and degeneration due to mutant huntingtin. *Cell*, 125: 1179-1191, 2006.

# La salud mental de los hombres cuyas parejas presentan depresión posparto

■ La depresión posparto (DP) ha sido tema de interés en la bibliografía sobre la salud mental en los últimos años. Está claro ahora que esta forma de presentación de trastorno afectivo empieza a evaluarse en forma suficiente, por lo que en la actualidad ya existe más conocimiento de su existencia. Esto ha repercutido en que, tanto los trabajadores de la salud mental como los mismos obstetras, identifiquen los casos con mayor frecuencia e inicien tratamientos adecuados. Sin embargo, un aspecto que ha sido puesto de lado es la evaluación de las repercusiones que la DP puede tener sobre los esposos de quienes la presentan. Por lo tanto es importante encontrar en la bibliografía científica estudios como el que se reseña en esta ocasión, cuya finalidad fue evaluar estos aspectos y compararlos con la condición de los esposos de mujeres que no presentan este cuadro depresivo. Los autores fundamentan su estudio, tomando en cuenta las comprobaciones de que una persona que presenta cambios o alteraciones en su funcionamiento mental, genera una carga emocional importante en quienes la rodean. Esto a su vez induce el desarrollo bien sea de otras formas de afectación emocional, genera conflictos interpersonales y provoca una reducción en la funcionalidad global. Se cuenta con una extensa información en la bibliografía médica sobre las consecuencias que resultan de convivir con un individuo con una enfermedad mental en general, pero poco se ha descrito particularmente en relación a los cónyuges de las mujeres con DP.

Se ha documentado que para muchos sujetos, pasar por la experiencia de convertirse en padres les genera una reacción emocional adversa. Se calcula que entre 2 y 5%

de estos nuevos padres presentan estados compatibles con el diagnóstico de depresión mayor. Con respecto a la mujer, cifras conservadoras consideran que la prevalencia de la DP se ubica entre 10 y 13% de todas las mujeres que dan a luz. Por lo tanto, en sus esposos se genera una doble carga emocional: convertirse en padres y enfrentar la alteración afectiva de la esposa. Los datos de un estudio previo efectuado en un hospital con alta incidencia depresiva, mostraron que 42% de los esposos valorados presentaba una afectación severa como consecuencia de la situación. En el presente estudio participó un total de 174 parejas, de las cuales 58 hombres eran esposos de mujeres con DP (grupo índice) y 116, de mujeres no deprimidas después del parto (grupo comparativo). El tamaño de la muestra se calculó considerando un efecto de 0.56, de acuerdo al número de nacimientos promedio por año, en el lugar donde se efectuó el estudio (Wellington, Nueva Zelanda). El tamaño de la muestra generaría, según los autores, un poder de 0.80 para detectar diferencias. Los criterios de inclusión consideraron que se tratara de parejas cuyo hijo no rebasara los 13 meses de nacido, en el momento de su evaluación psicológica. Mediante un contacto telefónico, se aplicó a las participantes la escala de Edinburgo para depresión postnatal. Aquéllas con una calificación mayor a 10 fueron invitadas junto con sus esposos, a participar en el estudio. A quienes aceptaron participar, se les aplicó durante una visita domiciliaria una serie de instrumentos clínico-psicológicos para determinar las condiciones de salud mental de los cónyuges. Entre los instrumentos aplicados se incluía el cuestionario general de salud de Goldberg en su versión de 28 reactivos, las escalas de Beck para depresión y para ansiedad, y el informe del estado de salud somático y psicológico.

Después de hacer los ajustes necesarios para el control de las variables socio-demográficas, encontraron lo siguiente: las parejas de mujeres con DP tuvieron un mayor nivel de síntomas depresivos, más alteraciones psicológicas inespecíficas y mayor nivel de conducta agresiva de tipo físico. No encontraron diferencias en cuanto a actitud hostil, conducta agresiva de tipo verbal, ni patrones distintos en el consumo de alcohol o en las alteraciones de conducta producidas por dicho consumo entre los individuos del grupo índice y los del grupo control. Se encontró una mayor tendencia en el grupo índice a presentar conflictos de tipo psicológico en más de dos áreas distintas.

El principal hallazgo del estudio es la corroboración de que los esposos de las mujeres con DP presentan una salud psicológica más afectada si se les compara con los sujetos cuyas esposas no sufren DP. Los parámetros en donde se encontraron más diferencias fueron la sintomatología depresiva, la afectación psicológica inespecífica y la conducta agresiva.

Existen ciertas limitaciones para poder darle una interpretación adecuada a los resultados de este estudio. Por una parte, se debe considerar que el diagnóstico de DP se determinó por medio de un instrumento de tamizaje. Si bien los autores mencionan que un buen número de estas mujeres fueron evaluadas posteriormente por medio de

una entrevista clínica, la falta de una evaluación estructurada y uniforme para todas las pacientes permite la posibilidad de que se haya incluido en el grupo de DP a mujeres sin este diagnóstico. Por otra parte, la evaluación de los cónyuges se hizo por medio de la aplicación de cuestionarios y escalas, pero no mediante una evaluación clínica formal. Esta última opción hubiese sido deseable para tener una valoración más clara de la presencia de manifestaciones sintomáticas o de disfuncionalidad. No obstante, el trabajo aborda un tema poco evaluado previamente y alerta sobre la necesidad de identificar la situación de la salud mental de las parejas de mujeres con DP, como parte de la evaluación completa e integral de estos casos.

(Gabriela Villarreal Valdés)

### **Bibliografía**

ROBERTS SL, BUSHNELL JA, COLLINGS SC y cols.: Psychological health of men with partners who have post-partum depression. *Austr New Zeal J Psychiat*, 40: 704-711, 2006.

## **El efecto de la fluoxetina sobre las células progenitoras tempranas en el cerebro del adulto**

■ Los efectos que generan los antidepresivos sobre las células nerviosas permanecen aún sin dilucidarse de manera definitiva. Hasta ahora queda claramente establecido que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) como la fluoxetina (FLX), promueven la formación de nuevas neuronas en el giro dentado (GD) del cerebro adulto. Este descubrimiento ha llevado a considerar que es necesario buscar nuevas explicaciones de las causas neurobiológicas de la depresión y a desarrollar, en consecuencia, nuevas alternativas terapéuticas. Sin embargo, los sitios precisos en las neuronas blanco sobre los que actúan los ISRS, así como el nivel en que intervienen en la cascada de eventos que llevan a la diferenciación neural, aún no se han encontrado. Algunos de estos blancos pueden ser las células pluripotenciales, las células progenitoras quiescentes o en proliferación o los neuroblastos que eventualmente se diferenciarán a nuevas neuronas. Cada una de estas alternativas se encuentra aún por dilucidar e implica diferentes mecanismos moleculares para el control de la división, la diferenciación y la supervivencia de las neuronas. Estos mecanismos han sido difíciles de definir y el avance del conocimiento se ha visto limitado debido a que la neurogénesis es un proceso complejo. La cuantificación de los parámetros que definen este proceso se ha complicado debido a la alta densidad celular tridimensional, la compleja morfología neuronal y la falta de marcadores moleculares lo suficientemente sensibles, que

permitan identificar a las diferentes clases de células que participan en la generación de nuevas neuronas. El estudio de la neurogénesis ha sido particularmente difícil de abordar en los cerebros de jóvenes, ya que en ellos el número de células pluripotenciales y progenitoras es sumamente elevado. Algo parecido sucede con los estudios *in vivo* ya que ha sido imposible correlacionar los cambios en una escala relacionada con el efecto de los antidepresivos u otros inductores de neurogénesis y los cambios a nivel molecular. Recientemente, un grupo de investigadores, con el fin de superar estas limitaciones, desarrolló una línea transgénica de ratones que permite la cuantificación de los cambios en las células pluripotenciales/progenitoras en el cerebro adulto. Este modelo lo utilizaron para caracterizar la cascada de diferenciación neuronal en varias etapas que fuesen fáciles de describir. Una vez caracterizadas, utilizaron este modelo para demostrar que la FLX afecta un paso específico de esta cascada en el cerebro adulto: el incremento de las divisiones simétricas de una clase particular de células progenitoras tempranas en el GD. Para llegar a su objetivo, utilizaron a la nestina, que es una proteína que está presente solamente en las células pluripotenciales, acoplada a la proteína verde fluorescente (GFP). Los elementos del gen de nestina acoplados al gen que codifica a la GFP producen la expresión de la nestina fluorescente que actúa como reportera porque da información sobre la localización de esta proteína en el neuroepitelio del embrión y en las células pluripotenciales y progenitoras del cerebro adulto. También utilizaron la señal de localización nuclear (CFPnuc) acoplada a una proteína azul cyan fluorescente para generar un ratón transgénico que exprese las dos proteínas reporteras (nestina y factor de localización nuclear) en el cerebro en desarrollo y en ciertas áreas neurogénicas del cerebro adulto: la zona subventricular (ZSV) y la zona subgranular (ZSG) del GD entre otras. La distribución de las células pluripotenciales/progenitoras en las áreas neurogénicas del cerebro de estos ratones se puede observar como un patrón punteado que corresponde a los núcleos. Este procedimiento por lo tanto, reduce la complejidad del estudio de la distribución y permite sin ambigüedades numerar a las neuronas. Con esta estrategia se definieron los diversos pasos de la cascada de diferenciación en el GD (desde las células pluripotenciales/progenitoras, hasta la formación de neuronas granulares altamente diferenciadas). Identificaron 6 tipos de células neuronales en el sitio anatómico mencionado en los ratones transgénicos. Con estos experimentos, este grupo de investigadores demostró que el tratamiento crónico con FLX incrementa el número de nuevas neuronas en el GD. En una primera fase del estudio encontraron que no era posible identificar a las células blanco en donde el fármaco había actuado. En un siguiente paso utilizaron a la proteína reportera “nestina-CFPnuc” para investigar qué cambios generaba la FLX en cada uno de los 6 tipos celulares caracterizados. Hicieron un seguimiento en poblaciones celulares seleccionadas del GD en animales que habían recibido 15 días de tratamiento con el antidepresivo. Encontraron que los primeros cambios específicos

generados por la FLX se presentaron en las neuronas denominadas “neuro-progenitoras amplificadoras” (NPA) de la ZSG, las cuales se habían identificado previamente como células en división porque las mitosis se suceden con rapidez y se distinguen de las neuro-progenitoras quiescentes (NPQ) las cuales muestran una tasa lenta de división. En sus experimentos, mientras las NPQ no aumentaron en número debido a su falta de división simétrica, las NPA se incrementaron notoriamente. Al comparar estos resultados con lo encontrado en el resto de los diferentes tipos neuronales, se comprobó que las NPA fueron la única clase de células precursoras que respondieron directamente a la FLX. Estos resultados no se encontraron tampoco al estudiar a las células de la ZSV. Finalmente, para demostrar que la FLX no nada más aumenta la división de las células pluripotenciales, sino que también promueve su diferenciación a las neuronas maduras en el GD, se suspendió el tratamiento con FLX a los ratones transgénicos y éstos se sacrificaron 30 días después. Los investigadores encontraron que existe un incremento de células precursoras NPA inducido por la FLX en el GD que se traduce en un posterior desarrollo de nuevas neuronas.

En conclusión, este estudio se diseñó con el objeto de hacer una caracterización de los procesos en cascada que participan en la generación de nuevas neuronas (neurogénesis) así como de determinar los sitios cerebrales de acción y las modificaciones específicas que se generan con la administración de antidepresivos, en este caso de FLX. Sus resultados sugieren que es en las células progenitoras tempranas en donde se genera la acción de los antidepresivos en el cerebro adulto. Estos resultados necesitan estudiarse con más profundidad utilizando el mismo fármaco y con otro tipo de antidepresivos. Si bien las células progenitoras tempranas dan lugar al desarrollo de neuronas maduras, hay que considerar que no está suficientemente comprobado qué tipo específico de neuronas se va a desarrollar. Sin embargo se puede especular que los factores de diferenciación neuronal localizados en el microambiente de regiones específicas cerebrales podrían orientar el tipo de neuronas maduras obtenidas al final de la cascada de diferenciación. Los resultados apuntan a resaltar un paso específico de la neurogénesis que se ve afectada por la FLX. Genera por lo

tanto un punto de partida para estudiar los circuitos neuronales blanco en donde llevan su acción este tipo de fármacos, y para investigar si la FLX actúa directamente sobre las células progenitoras, o bien si lo hace de manera indirecta al modificar la actividad de las células vecinas. Parece ser que la mera inhibición de la recaptura de neurotransmisores y las modificaciones sobre sus receptores, son sólo el primer eslabón de una larga cadena de mecanismos que poco a poco empiezan a descubrirse.

(Gloria Benítez King, Carlos Berlanga)

### Bibliografía

ENCINAS JM, VAAHTOKARI A, ENIKOLOPOV G: Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *PNAS*, 103: 8233-8236, 2006.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador  
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación  
Dr. Gerhard Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones  
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco  
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 5655-28-11.  
Fax: 5655-04-11.

#### Suscripción anual 2006

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 220.00	USD 60.00
Personas físicas	\$ 220.00	USD 50.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 110.00	USD 50.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 6.00

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles  
Díaz, Elizabeth Cisneros

