ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710
REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER AÑO 11 - N°68 - Junio 2011

SCIENS EDITORIAL

psicofarmacología 68

ISSN 1666 6690

PSICOFARMACOLOGÍA

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. Frecuencia bimensual. Año 11, número 68, Junio 2011.

Una aproximación al uso racional de los psicofármacos.

SCIENS EDITORIAL

J. F. Seguí 3569 2do "C" - CABA - Argentina // Tel/Fax. (54 11) 4802 8775 - Buenos Aires - Argentina - www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM.

EDITORES

Dra. María Cristina Brió

Médica Psiquiatra Infantil. Médica Pediatra. Master Psiconeurofarmacología. Docente Postgrado Universidad Favaloro. Médica psiquiatra del Hospital de Día Infantil "La Cigarra". CESAN Y AC Nº 1. Htal. Gral. de Agudos Ignacio Pirovano. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Dra. Edith Mirta Serfaty

Doctora en Ciencias Médicas (UBA), Médica Psiquiatra (UBA), Investigadora del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Integrante Comité Técnico Asesor (SEDRONAR), Miembro fundador del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Miembro del Collegiun Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Integrante Comité Ejecutivo, Federación Internacional de Epidemiología Psiquiátrica, Secretaria de Task Force for Adolescent Psychiatry-World Federation of Biological Soc.

Dra. María Zorrilla Zubilete

Bióloga. Doctora de la UBA. Docente Autorizada en Farmacología. Investigadora Asociada UBA-CEFyBO-CONICET. Jefa de TP y Docente del Curso de Psiconeurofarmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro.

CONSEJO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Dr. Mohammed Amin (Pakistan) - Universidad de Karachi
Dr. Erminio Costa (USA) - Universidad de Illinois
Dr. Enrique Galli Silva (Perú) - Universidad de Lima
Dr. Peter Gaszner (Hungria) - Universidad de Budapest
Dr. Sergio Gloger (Chile) - Universidad de Santiago de Chile
Dr. David Healy (Inglaterra) - Universidad de Gales del Norte
Dr. Gerardo Heinze (México) - Universidad Nacional Autónoma de México
Dr. Yul Iskandar (Indonesia) - Universidad de Yakarta
Prof. Dr. Iván Izquierdo (Brasil) - Universidad de Rio Grande do Sul, Porto Alegre
Dra. Verónica Larach Walters (Chile) - Universidad de Santiago de Chile
Dr. Brian Leonard (Irlanda) - Universidad de Galway
Dr. Francisco López Muñoz (España) - Universidad de Alcalá de Henares, Madrid
Dr. Elizaldo Luiz de Araujo Carlini (Brasil) - Universidad de San Pablo
Dr. Driss Moussaoui (Marruecos) - Universidad de Casablanca
Dr. Alfred Pletscher (Suiza) - Universidad de Basilea
Dr. Stephen Sthal (USA) - Universidad de San Diego
Dr. Pedro Téllez Carrasco (Venezuela) - Universidad de Carabobo
Dr. Herman Van Praag (Holanda) - Universidad de Maastrich

CONSEJO CIENTÍFICO NACIONAL

Dr. Sebastián Alejandro Alvano

Médico Psiquiatra Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF). Profesor a cargo de Terapéutica I, Carrera de Médico Especialista Universitario en Psiquiatría (UBA), Unidad Académica Hospital Moyano. Supervisor y Docente, Servicio de Psicopatología del Hospital Ramos Mejía. Senior Member, WPA Educational Liaisons Network (WPA ELN) for Argentina, World Psychiatric Association (WPA). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente, Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

Dra. Paula Antúnez

Médica especialista en Endocrinología y en Medicina Interna. Docente de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Coordinadora del Módulo de Farmacología Endocrinológica de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Dr. Héctor Bertera

Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Prof. de Terapéuticas biológicas, Carrera de Especialista en Psiquiatría, Universidad del Salvador.

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina. Docente Investigador (UBA). Docente Adscripto, Facultad de Medicina, Depto. de Salud Mental. Especialista en Psiquiatría (UBA). Integrante del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología. Miembro Titular de la Asociación Psicoanálitica Argentina.

Dra. Luciana D´Alessio

Doctora en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Jefa de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Médica del Centro de Epilepsias, Hospital Municipal Ramos Mejía.

Dr. Flavio Devoto

Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Docente del Curso Superior de Médicos Especialistas en Farmacología.

Dr. Daniel Fadel

Jefe de estudio de TP, 1ª Cátedra de Farmacología. Miembro del Grupo de Dolor. Miembro del Grupo de Psicofarmacología.

Dr. Natalio Fejerman

Consultor Honorario, Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "JP Garrahan", Buenos Aires.

Dra. Victoria Fernández Pinto

Médica Psiquiatra UBA. Miembro del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología de la 1ª Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina, UBA. Magister en Neuropsicofarmacología, Universidad Favaloro.

Dr. Gustavo Finvarb

Médico Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil. Jefe de la Unidad de Psicopatología y Salud Mental, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dra. Ana María Genaro

Doctora en Bioquímica, Especializada en Psiconeuroimmunología. Jefa de TP de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigadora Independiente del CONICET en el Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CEFYBO.

Dr. Fernando Martín Gómez

Médico Especialista en Pediatría y Psiquiatría. Jefe de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Médico del Servicio de Psicopatología Infantil, Hospital Alemán de Buenos Aires.

Dr. Rafael Groisman

Médico especialista en Psiquiatría. Miembro titular de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA)

Dra. Laura Guelman

Bióloga. Doctora de la UBA. Investigadora del CONICET. Jefa de TP, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dr. Rubén Iannantuono

Profesor Adjunto Interino y Subdirector del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Indexada en Lilacs

Dr. Eduardo Leiderman

Médico Especialista en Psiquiatría. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dr. Juan José López-Costa

Investigador Adjunto- CONICET
Profesor Regular Adjunto. 1era Cátedra de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética. Facultad de Medicina. UBA. Docente Autorizado. Facultad de Medicina. UBA.

Prof. Dr. Jorge Medina

Profesor Adjunto, Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Superior del CONICET, Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Prof. E. de Robertis".

Dra. Mariana Moncaut

Médica Psiquiatra Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Coordinadora y Docente, Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF).

Dra. Adriana Sánchez Toranzo

Médica psiquiatra. Docente Adscripta en Farmacología UBA, 1° Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA. Miembro activo de la American Society of Psychiatry (APA).

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología. Jefe de TP, Docente del Curso de Médico Especialista en Farmacología y Miembro del Grupo de Dolor, 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Dr. Juan Cristóbal Tenconi

Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina, Universidad Favaloro. Subdirector de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Docente Adscrito al Departamento de Salud Mental, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Dr. Norberto Zelaschi

Médico. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Alejandro Korn".

SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

Presidente de la Sociedad de Ética en Medicina, Asociación Médica Argentina. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Miembro del Comité Nacional de Ética Biomédica, Ministerio de Salud Pública de la Nación. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. Full Member of the International. Psychoanalytic Association.

Esta publicación es realizada con la colaboración de: Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFYM).

Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista.

La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto.

Registro de propiedad intelectual N° 897.737 Ley 11.723.

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL

Sumario

Sección de Ética

Medicina romántica y Medicina pragmática
Prof. Dr. Luis Allegro

07

Artículos y revisiones

MicroRNA, roles neurobiológicos, diferenciación serotonérgica y mecanismo de acción de fluoxetina 09
Prof. Dr. Luis M. Zieher
Los micro RNA's (micro ARN's) son elementos de ARN de menor peso molecular que los ARNm. El miR-16 se fija al ARNm del SERT, que es blanco de los ISRS. Se demostró que su presencia evita la diferenciación de células noradrenérgicas a serotonérgicas.
In vivo, la infusión de fluoxetina en núcleos del rafe reduce miR-16 en neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus y se expresan tanto el SERT como otros marcadores bioquímicos de función serotonérgica. La neurotrofina S100 Beta parece mediar la disminución del miR-16 y esto desnuda la expresión de funciones serotonérgicas en áreas noradrenérgicas del cerebro.

Consideraciones acerca de la bipolaridad y las neuroimágenes 17
Dr. Darío Saferstein
En el presente trabajo se describirán estudios e imágenes –mediante diversas técnicas– que permiten identificar cambios en el cerebro de tipo funcional y estructural y que ayudan a distinguir las características del cuadro bipolar y diferenciarlo de las características típicas de los cuadros depresivos.

Tetrabenzina, eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento. ¿Posible efecto neuroprotector? 23
Sebastián Pablo Udry
La enfermedad de Huntington en un trastorno genético autosómico dominante que se asocia a procesos neurodegenerativos. Existen alteraciones motoras como corea, distonias, dificultad de hablar y tragar, entre otras. El trabajo analizará las propiedades de la tetrabenzina (TBZ). Dicho fármaco esta aprobado para tratar diferentes trastornos de movimiento como enfermedad de Huntington y síndrome de Gilles de la Tourette. La TBZ inhibe a un receptor de la vesícula sináptica, produciendo una depleción de dopamina a nivel de los ganglios de la base. Diferentes estudios han demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de los trastornos del movimiento y como neuroprotector.

Novedades 30
• Novedades para el año 2014: el año del cerebro, una propuesta del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología
Dra. Edith Serfaty
• Pérdida de sustancia gris cortical en familiares de pacientes esquizofrénicos, evaluados a través de Resonancia Magnética Cerebral
Dra. María Cristina Brió

Summary

Section of Ethics

Romantic Medicine and Pragmatic Medicine
Prof. Dr. Luis Allegro

Scientific Articles and Reviews

MicroRNA, Neurobiological Roles, Serotonergic Differentiation and Mechanism of Action of Fluoxetine
Prof. Dr. Luis M. Zieher
MicroRNAs are elements of RNA of lower molecular weight than RNAs. MiR-16 binds to SERT mRNA, which is a target of the SSRIs. It has been demonstrated that their presence avoids noradrenergic cells differentiation to serotonergic.
In vivo, fluoxetine infusion in raphe nuclei reduce miR-16 in noradrenergic neurons of the locus coeruleus and express both SERT as well as other biochemical markers of serotonergic function. Neurotrophine S-100 Beta seems to regulate the reduction of miR-16 and this triggers the expression of serotonergic functions in noradrenergic areas of the brain.

Considerations on Bipolarity and Neuroimages
Dr. Darío Saferstein
This article provides a description of studies and images –obtained through different techniques- that enable to identify functional and structural changes in the brain and which help to identify the characteristics of bipolar symptoms and distinguish them from the typical characteristics of depressive symptoms.

Tetrabenzine, clinical efficacy for the treatment of Huntington's Disease and other motor disorders. Possible neuroprotector effect?
Sebastián Pablo Udry
Huntington's Disease is an autosomal dominant disorder associated with neurodegenerative processes; it clinically translates into cognitive, psychiatric and motor alterations. There are motor alterations, such as chorea, dystonia, difficulty speaking and swallowing, among others. This work will analyze the properties of tetrabenzine (TBZ), which has been approved to treat different motor disorders such as Huntingon's Disease, and Gilles de la Tourette Syndrome. TBZ inhibits a receptor of the synaptic vesicle, causing a dopamine depletion at the level of the basal ganglia. Different studies have demonstrated their clinical efficacy in the treatment of motor disorders, and as neuroprotectors.

Latest News
• *Latest news of 2014: the year of brain, a proposal from the European College of Neuropsychopharmacology*
Dra. Edith Serfaty
• *Cortical Grey Matter Loss in the Relatives of Schizophrenia Patients Evaluated Through Magnetic Resonance Imaging of the Head*
Dra. María Cristina Brió

Sección Ética

Por el **Profesor Doctor Luis Allegro**

Medicina romántica y Medicina pragmática

El romanticismo

En la primera mitad del siglo XIX aparece la época del romanticismo y del idealismo alemán. Esta corriente filosófica estaba representada especialmente por Fichte, Schelling y Hegel. El romanticismo se desarrolló especialmente en el resto de los países europeos creciendo junto con el empirismo; de aquí partiría posteriormente el positivismo.

Para los empiristas ingleses el origen del pensamiento estaba en la percepción sensible. En cambio para Kant, las ideas estaban atrapadas en la estructura de la mente: era como si cada mente tuviese una forma particular de dar forma al pensamiento. El espíritu del hombre estaba por encima de lo individual. Esto daría pie al idealismo alemán: una intuición trascendental aprehendería al espíritu. Fichte señala lo esencial de dicho espíritu; Schelling, de la belleza, y Hegel, de la razón.

El romanticismo desarrolla aspectos totalmente opuestos a los del racionalismo y otorga un prestigio importante sobre todo lo que tiene que ver con el espíritu aprovechando lo que encuentra en el desarrollo de las ciencias del espíritu y no en las ciencias exactas y las de la naturaleza. Todo lo que es superlativo, inconmensurable e infinito es fuertemente jerarquizado en desmedro especialmente de lo que es cuantitativamente medible. Lo sintético es más importante que lo analítico y la intuición supera a la razón. El agregado de un componente estético es característico de los patrones del enfoque romántico. La búsqueda de la belleza es lo primordial.

El romanticismo influyó en las ciencias en general y marcó fuertemente a la medicina. Confiriendo prioridad a los sentimientos, el romanticismo se desarrolla como un movimiento cultural y político especialmente en Alemania y en el Reino Unido desde el fin del siglo XVIII adquiriendo una fuerza revolucionaria que ataca al racionalismo de la ilustración, al dar prioridad a los sentimientos. Con él romanticismo se terminan el juego de las reglas estereotipadas. Lo que busca es una libertad auténtica. Esto llega a constituir su rasgo revolucionario incuestionable. El romanticismo se jerarquiza como una manera de concebir, sentir y vivir la naturaleza. El romanticismo se proyecta en las corrientes vanguardistas del siglo XX y en el surrealismo.

La medicina romántica

Giorgio Comascini hizo un estudio de la medicina romántica describiéndola como una filosofía de vida que les lleva al desarrollo de una concepción antropológica de la enfermedad y especialmente de su forma de asistirla. Esta dedicación por parte del médico a su ciencia y a su arte adquiere tal magnitud que se torna un verdadero apostolado cuasi religioso. Novalis describe ésto en términos de que tal enfoque romántico es de "naturaleza degradada por el morbo" y que el médico es alguien que al paciente lo libera, lo espiritualiza y lo torna sublime gracias a la enfermedad.

La medicina romántica tiene su propia ética. Si un médico es consultado por un paciente está siendo atendido por otro colega y lo requiere porque desea una segunda opinión, éste por razones éticas no debe atenderlo hasta tanto sea con el consentimiento del primero.

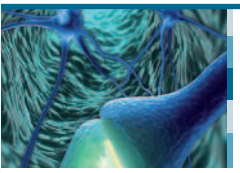
La medicina pragmática

Un concepto predominante en este enfoque es que "la curación se realiza como en un taller de reparaciones". La perfección de la técnica es la que comanda y exige que el médico tenga un profesional científicamente formado. La tecnología adquiere una importancia relevante. Se desestima aquel criterio que era predominante en los viejos clínicos franceses, en el que el diagnóstico debía surgir del estudio semiológico del paciente, basado en las técnicas de observación, palpación, auscultación y percusión, y que, por lo tanto, los datos provenientes del laboratorio y de los demás estudios técnicos (radiografías, electrocardiograma, etcétera, etcétera) tenían importancia para confirmar el diagnóstico surgido del estudio clínico previo.

En la medicina pragmática adquiere una gran importancia todos los estudios que la tecnología ofrece actualmente: las radiografías y todas las demás pruebas que arrojan "datos objetivos". La práctica médica se hace más impersonal. El médico trabaja en equipo. El "equipo médico" absorbe toda la responsabilidad tanto del diagnóstico, como del pronóstico, del tratamiento y de los resultados. La historia clínica tiene una gran importancia y pasa de mano en mano, de profesional en profesional, de equipo en equipo médico.

Uno de los riesgos es que el paciente se "despersonaliza", porque hay una fuerte tendencia a atender a la enfermedad más que al enfermo como persona.

Prof. Dr. Luis Allegro
Presidente de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. *Full Member of the International Psychoanalytic Association.*



Prof. Dr. Luis M. Zieher
Médico.
Ex Profesor Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Investigador Principal del CONICET.
Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Presidente del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFyM.

Fecha de recepción: 22 de abril de 2011
Fecha de aceptación: 27 de mayo 2011

MicroRNA, roles neurobiológicos, diferenciación serotonérgica y mecanismo de acción de fluoxetina

MicroRNA, Neurobiological Roles, Serotonergic Differentiation and Mechanism of Action of Fluoxetine

Resumen

Los micro RNA's (micro ARN's) son elementos de ARN de menor peso molecular que los ARN, que codifican proteínas. Forman parte de los SiRNA's (*small interferring RNA's*) y al adosarse a blancos específicos (RNA's con secuencias complementarias acordes) tienden a inhibir la traducción del ARN mensajero a proteínas, por lo que afectan la cantidad de la proteína blanco.

El miR-16 (obtenido a partir de un programa de predicción computacional) se fija al ARNm del SERT, transportador de serotonina, que es blanco de los ISRS y fue estudiado en modelos de cultivos celulares neuroectodérmicos que se diferencian a células noradrenérgicas o serotonérgicas, demostrándose en ellas que su presencia evita la diferenciación de las células noradrenérgicas (que poseen el ARNm del SERT) a serotonérgicas.

In vivo, la infusión de fluoxetina en núcleos del rafe reduce miR-16 en neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y se expresan tanto el SERT como otros marcadores bioquímicos de función serotonérgica (TRH, receptores 5HT2β). Lo mismo sucede con la administración crónica de fluoxetina, por vía intraperitoneal en las ratas. La neurotrofina S100 Beta parece mediar la disminución del miR-16 y esto desnuda la expresión de funciones serotonérgicas en áreas noradrenérgicas del cerebro.

Palabras clave

MicroARN – MiR-16 – SERT- Serotonina – S100 beta.

Abstract

MicroRNAs are elements of RNA of lower molecular weight than RNAs, which codify proteins. They are part of SiRNAs (small interferring RNAs) and when binding to specific targets (RNAs with supplementary matching sequences) they tend to inhibit the messenger RNA translation into proteins, for which they affect the amount of the target protein.

MiR-16 (obtained from a computational prediction software) binds to SERT (serotonin transporter) mRNA, which is a target of the SSRIs and was studied in models of neuroectodermal cell cultures that differentiate to noradrenergic or serotonergic cells, demonstrating that their presence avoids noradrenergic cells differentiation (which have the SERT mRNA) to serotonergic.

In vivo, fluoxetine infusion in raphe nuclei reduce miR-16 in noradrenergic neurons of the locus coeruleus and express both SERT as well as other biochemical markers of serotonergic function (THR, 5HT2β receptors). The same happens with the chronic administration of fluoxetine through the intraperitoneal route in rats. Neurotrophine S-100 Beta seems to regulate the reduction of miR-16 and this XXX the expression of serotonergic functions in noradrenergic areas of the brain.

Key words

MicroARN – miR-16 – SERT- Serotonin – S-100 beta.

Zieher Luis María. "MicroRNA, roles neurobiológicos, diferenciación serotonérgica y mecanismo de acción de fluoxetina". *Psicofarmacología* 2011;68:9-13.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en **www.sciens.com.ar**

¿Qué son los microRNA?

Varias clases de RNA´s de pequeño tamaño han sido identificadas en numerosas especies y tejidos (2). Dentro de ellos se encuentran los micro-RNA´s,

a) poseen 18 a 25 nucleótidos de largo

b) se generan por clivajes en serie de largos transcriptos de RNA-polimerasa II

c) los miRNA´s guían al complejo silenciador inducido por RNA (RISC) al RNA mensajero en secuencias blanco (*target*) que son complementarias a la del miRNA

d) la interacción entre el miRNA y el blanco no necesita ser completamente complementaria (en las 18 a 25 secuencias)

e) los apareamientos importantes involucran los nucleótidos 2 a 7 del miRNA, que se llaman por eso, secuencias-semilla (*seed sequences*)

f) el RNA mensajero que es blanco de RISC es

- silenciado en su traducción
- o desestabilizado y degradado

g) en cualquiera de los casos, el resultado es una disminución en la producción proteica, con consecuencias en las funciones biológicas que dependen del blanco afectado (ARNm de dicha proteína) (5, 6, 7, 8)

h) en el SNC estas consecuencias incluyen efectos sobre

- neurogénesis (3)
- crecimiento dendrítico
- formación de espinas dendríticas (9, 10).

Las alteraciones en la modulación de la producción de proteínas se vinculan a muchos procesos neurodegenerativos (1). Así, una copia extra del gen normal de la α-sinucleína es suficiente para causar enfermedad de Parkinson en una familia. La duplicación de la proteína precursora de APP que codifica al precursor de la β-amiloide o mutaciones en su

FIGURA 1

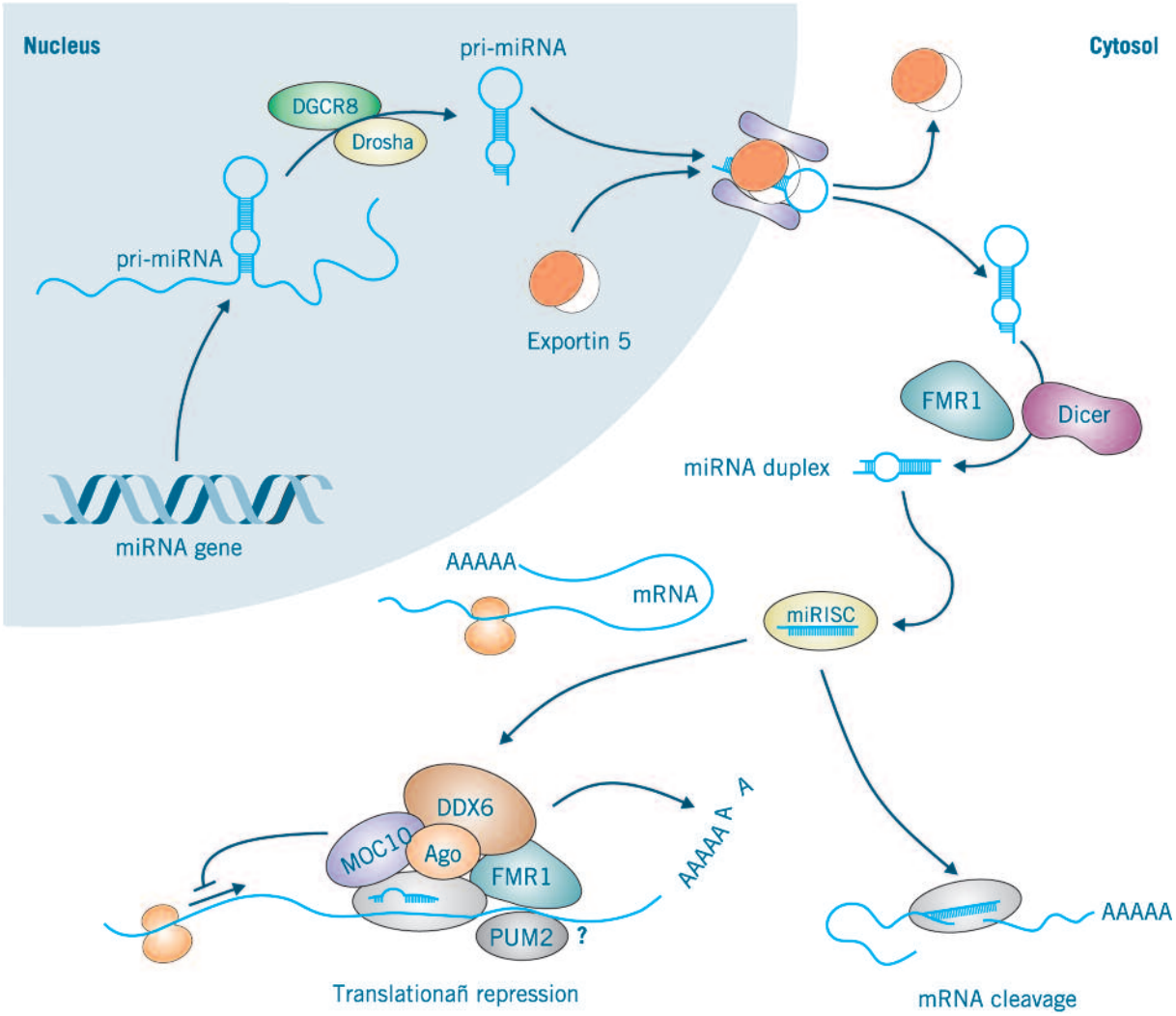


Figura 1. La transcripción del gene miRNA por RNA-polimerasa II (Pol) genera los transcriptos primarios (pri-miRNA´s y pre-miRNA´s) que son clivados en el núcleo y luego transportados al citoplasma (vía exportina 5) donde son procesados por DICER a miRNA duplex. La cadena principal es luego cargada en el complejo silenciador miRISC que lo ubica en el sector 3´ del ARNm que resulta silenciado por represión traduccional o clivaje (Modificado de ref. 1).

Schratt, Gerhard: Nat Rev Neurosci. Figura 1, pag. 843.

región regulatoria que incrementan la actividad traduccional pueden llevar a AD de inicio temprano o a aumentado riesgo de AD respectivamente.

En todos estos casos, la acumulación de proteínas tóxicas lleva a la disfunción neuronal.

Los miRNA´s pueden modular la acumulación de proteínas tóxicas regulando sus ARN mensajeros o los ARN mensajeros de proteínas que afectan su expresión.

La transcripción de los genes miRNA por la polimerasa II genera transcriptos primarios de miRNA llamado pri-miRNA´s (Figura 1) que son clivados dentro del núcleo por un complejo micro-procesador. El producto de clivaje se designa pre-miRNA que es exportado al citoplasma por una vía dependiente de exportina 5. En el citoplasma el pre-miRNA es procesado, aún más, por una RNAasa DICER a un complejo duplex miRNA del que se separa una cadena (que se degrada) y otra que se carga en un complejo multi proteico (miRNA RISC) que es guiado a su blanco molecular (el ARN mensajero) donde se acopla preferentemente a la región 3´ no traducible del ARNm (2).

Esta interacción es seguida de una represión traduccional o de la degradación del ARN mensajero por mecanismos aún no del todo dilucidados o controversiales.

Los primeros miRNA´s se descubrieron a través de aproximaciones genéticas clásicas (*forward*) basadas en la drástica reducción de la síntesis de proteínas y de ARNm que las traducen. Pero también pueden ocurrir pequeñas variaciones del proteoma que no son fácilmente detectables o que ocurren en discretas localizaciones subcelulares (por ejemplo, en dendrítas) o de maneras que fluctúan con el nivel de actividad celular (2).

Como vemos, sólo unas pocas bases del miRNA son requeridas para moverse al ARNm y silenciarlo (*seed sequences* 2 a 7). Secuencias de esta longitud pueden generarse por simple chance y también se pueden producir o generar miRNA´s *in silico* a través de programas de predicción (target scan, Pictar y Diana-MicroT) que, a pesar de sus buenas performances, 2/3 de sus blancos predichos no son afectados por la ausencia de miRNA (1).

Los micro RNA´s pueden regular la supervivencia neuronal inhibiendo reguladores negativos de factores de supervivencia (BDNF, GDNF, NGF) o regulando a estos factores pro-supervivencia en sí mismos en respuesta a estímulos de supervivencia, como ser la propia actividad neuronal.

El rol de las micro-RNA´s fue estudiado bloqueando su síntesis (biogénesis) durante el neurodesarrollo (3) o bien en animales adultos, lo que se traduce en un fenotipo neurodegenerativo caracterizado por ataxia y degeneración de células de Purkinje entre otras características.

También se pueden delecionar o borrar los "*drivers*" del gen DICER en las neuronas que poseen el receptor dopaminérgico DI en el estriado, lo que causa efectos de tipo neurodegenerativo (11). La inactivación del DICER en mutantes de calmodulina kinasa II a-cre genera animales con menor volumen cerebral por aumento de los procesos de muerte celular en los períodos posnatales tempranos.

Los complejos resultados obtenidos con la ablación DICER indican que los miRNA´s son requeridos en la especificación y supervivencia de algunos tipos neuronales en el adulto.

El principal componente de la placa de amiloide, la proteína β-amiloide, en el AD (Alzheimer *disease*) es afectada por miRNA´s en el nivel de la enzima BACE que cliva la APP y es afectada por miR-29 cuya acumulación aumentada se demuestra tanto en neuronas como en glia.

La alterada expresión de miR-43 puede afectar la expresión del FGF-20 (vinculado a patología del Parkinson) a través de la expresión de la α-sinucleína.

También la expresión de la ataxina, vinculada con la ataxia-espino-cerebelosa es afectada en mutantes heterocigotos de DICER-1.

Rol de miRNA´s en tumores

Se vincula con los supresores tumorales o los oncogenes. Un miRNA que normalmente *down* regula un oncogén puede funcionar como un gen supresor cuando se pierde en un tumor. La pérdida de la función de este miRNA por mutaciones, deleciones, metilación de promotores u otras anormalidades en la biogénesis del miRNA resulta en una anormal expresión del oncogén blanco (target) que, como consecuencia, contribuye a la formación tumoral. Se han identificado varios, entre ellos, una deleción 13q 14.3 en las células B de leucemia linfocítica crónica (LCC) donde se generan los miRNA´s miR-15a y miR-16-1. También por un mecanismo inverso, la amplificación por sobre expresión de un miRNA que *down* regula un supresor tumoral u otros genes involucrados en diferenciación pueden contribuir también a la formación tumoral estimulando

- proliferación
- angiogénesis
- invasión.

Así, la ampliación de miRNA´s oncogénicos, como el miR17-92, el miR21 y el miR155 han sido claramente asociados con la iniciación y progresión tumoral miR-16, expresión del transportador de serotonina (SERT) y mecanismo de acción de fluoxetina (4).

Tratamiento crónico con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI o ISRS) promueve:

- Disminución del binding SERT.
- Disminución del nivel de proteínas SERT.
- Sin cambios en el nivel de ARNm.
- Lo que sugiere que los ISRS puedan inferir en la transducción SERT.
- Esto podría ejercerse vía miRNA´s, moduladores cruciales de la expresión génica (4).

Los micro RNA´s (miRNA) intervienen en numerosos procesos biológicos (3, 8,10):

- Destino de la división celular.
- Diferenciación.
- Mantenimiento de la identidad celular.
- Supervivencia.

- Plasticidad neuronal.
- Sus targets son desconocidos en la mayoría de los casos.

Estudios in vitro

Para dilucidar el rol de los miRNA´s en las respuestas adaptativas en expresión del SERT en neuronas monoaminérgicas, se cultivaron células neuroectodérmicas 1C11 que pueden diferenciarse en células neuronales 1C11-5-HT y 1C11-NE (4). Las células neuroectodérmicas expresan SERT antes de diferenciarse en noradrenérgicas o serotonérgicas junto a otros marcadores relacionados a los neurotransmisores (NT´s) mencionados.

Dado que los transcriptos permanecen constantes a lo largo de la diferenciación (5-HT o NE), los miRNA´s pueden participar en mecanismos postranscripcionales que prevengan la expresión ilegítima de la transcripción del ARNm.

Se marcó miR-16, obtenido por un programa de predicción *in silico* como un SERT-*targeting*-miRNA con un ensayo de luciferasa. El miR-16 es un regulador negativo de la transcripción del SERT (se incrementa en vías NA para evitar su diferenciación serotonérgica y se mantiene constante en los circuitos NA). Si el SERT es target del miR-16, la sobreexpresión de células 1C11-5HT debería disminuir los niveles de SERT cosa que se demuestra en este *paper*.

Durante la diferenciación serotonérgica, la transcripción SERT se inicia en el día 2 y es funcional y fija antidepresivos al día 4. El SERT reconoce a antidepresivos SSRI como fluoxetina o paroxetina y además a un congénere de cocaína (I^{125}) RTI-55, que también se fija al NET.

Se cuantificó la expresión del SERT transfectando (sobreexpresando) miR-16, lo que genera una disminución en el número de sitios de *binding* para 3H- paroxetina. A su vez, disminuye el *binding* de I-125 RTI-55 en un 40%.

Por el contrario, ambos sitios de fijación no cambiaron cuando se transfectaron las células 1C11-5HT con el nucleótido antisentido miR-16 que bloquea la acción del miR-16.

Las células 1C11 NE implementan un NET funcional a los 12 días. Si bien estas células expresan los ARN mensajeros para SERT, las moléculas SERT son indetectables, lo que podría derivarse de la *up regulation* del miR-16 durante la diferenciación noradrenérgica silenciando la transcripción del SERT. Para demostrarlo se silenció la transcripción SERT con anti miR-16 y se midió el *binding* de:

- 3H-nisoxetina (específico ligando NET)
- I-125 RTI-55 (se pega tanto al NET como al SERT)
- 3H- paroxetina (únicamente se pega al SERT)

La expresión NET fue insensible a la disminución de miR-16 en las células 1C-11 NE, pero anti-miR-16 indujo la aparición de sitios de *binding* a paroxetina 3H, y aumentó la fijación RTI-55 a la suma de sitios de binding para nisoxetina más paroxetina, lo que debe adscribirse a la expresión de novo de moléculas SERT en las células noradrenérgicas, por lo cual la inhibición miR-16 revela la expresión de proteínas SERT en células 1C-11 NE, y vuelve competentes a las células NE para reconocer a antidepresivos SSRI.

Luego se investigó la expresión de parámetros fenotípicos (otros que el NET) y aparte del SERT, encontrando que la neutralización miR-16:

- no impacta la función noradrenérgica.
- Las células adquieren completo metabolismo 5HT (síntesis, almacenamiento y degradación 5HT) y
- expresan receptores 5HT-2B.

Esto indicaría que el miR-16 es un represor global de la expresión de función serotonérgica en las células IC-11-NE.

Para el estudio *in vivo*, (4) se cuantificó en primer término miR-16 en núcleos del rafe (NR) *vs locus coeruleus* (LC). Al igual que lo que sucede en células 1C11, los menores niveles de miR-16 se encontraron en el rafe. Administrando por infusión fluoxetina en rafe, se observó:

> Aumento de 2,5 veces en los niveles de miR-16.

> Reducción de 2 veces en la fijación de 3H- paroxetina, que también ocurrió cuando se inyectó directamente miR-16 en el rafe.

> Finalmente, la fijación de 3H- paroxetina no se afectó luego de la infusión de fluoxetina junto a anti-miR-16

> Datos que demuestran que la fluoxetina regula la expresión de SERT vía miR-16 en NR.

> En NR *vs.* LC, los niveles de pre-pri-miR-16 (un regulador de maduración) fueron inversamente proporcionales a los niveles de miR-16, y el aumento de miR-16 por fluoxetina, lo que se acompaña de un descenso de pre-pri-miR-16.

Se estudió el rol de la señalización Wnt, que debería reprimir la maduración miR-16, y se comprobó que tanto Wnt3a, LiCl o SB-216763, gatillan la *up regulation* de miR-16 y la *down regulation* de pre-pri-miR-16 en rafe.

El tratamiento crónico con fluoxetina interfiere con la señalización Wnt canónica, autogonizándola y disminuyendo la expresión SERT.

¿Qué pasa en LC?

- En infusión aguda de fluoxetina en el LC no cambia expresión de miR-16, lo que concuerda con la falta de expresión del SERT en neuronas NE.
- Pero la infusión de fluoxetina en NR reduce 30% miR-16 en LC y disminuye la actividad GSK3 beta, induce la expresión de SERT, de TPH y de receptores 5HT2B (¡todo en LC!)
- Esto ocurre en neuronas TH positivas (demostrado con microscopía confocal).

Se concluye que fluoxetina en NR cambia la función serotonérgica en LC.

- Esto es confirmado por administración crónica (20 días de administración i.p. de fluoxetina) que produce una disminución del 27% de miR-16 junto a expresión de SERT en LC.

Rol de la neurotrofina S100 beta

S100 beta es una neurotrofina *up* regulada por tratamiento con fluoxetina. La expresión de miR-16 en monocitos es *down* regulada por S100 beta (4).

La exposición del rafe a fluoxetina acumula S100 beta en el medio de cultivo, y disminuye en un 43% el miR-16 en células 1C11-NE expuestas a S100 beta junto con la aparición

de proteína SERT y las enzimas de síntesis, la acumulación de 5HT y la aparición de receptores 5HT-2B.

¿Qué sucede *in vivo*?

- Infusión fluoxetina *up* regula S-100B en núcleos serotonérgicos (133% *vs.* controles)
- Infusión de S100B en LC disminuye un 22,4% los niveles de miR-16, y se expresa SERT.
- Anticuerpos anti-S100 beta en LC previene la disminución de miR-16 por fluoxetina en rafe.

Dado que el LC es inervado por fibras provenientes de las neuronas serotonérgicas, se hipotetiza que la secreción de S100 beta por las fibras 5HT es la que media las acciones de fluoxetina, y no la de las células gliales, que no podrían actuar a tan lejana distancia.

Estos datos pueden ser relevantes para la interpretación de los cambios adaptativos mediados por AD, lo que se demuestra en dos modelos animales de depresión (UCMS y FST). En ambos, el deterioro del pelo, la reducción del peso corporal, la preferencia por sucrosa y la actividad locomotora son aliviadas por la infusión crónica de fluoxetina o miR-16 en rafe o anti-miR-16 en LC (4).

Se concluye que:

- El miRNA miR-16 opera en la acción AD de los SSRI.
- La fluoxetina en núcleos serotonérgicos aumenta la maduración de miR-16.
- El tratamiento crónico con fluoxetina libera S100 beta, que a su vez, actúa sobre las neuronas NA del LC.
- Disminuyendo los niveles de miR-16, el factor S100 beta desnuda la expresión de funciones serotonérgicas en áreas noradrenérgicas del cerebro.
- El miR-16 sería un efector central que regulando la expresión del SERT, media las respuestas adaptativas de las neuronas serotonérgicas y noradrenérgicas al tratamiento con fluoxetina.

Referencias bibliográficas

1. Eacker S.M, Dawson T.M. y Dawson V.L. (2009) Understanding micro RNA´s in neurodegeneration. Nat Rev Neurosci. 10: 837-841

2. Schratt G. (2009) Micro RNA´s at the synapse. Nat Rev Neurosci. 10: 842-849

3. Li X. Jin P. (2010) Roles of small regulatory RNA´s in determining neuronal identity. Nat Rev Neurosci. 11: 329-338

4. Baudry A., Movillet-Richard S., Schneider B., Launay JM y Kellermann O. (2010) Mir-16 targets the serotonin transporter: A new facet for adaptative responses to antidepressants. Science, 329 1537-1541.

5. Filipowics W. et al (2008) Mechanisms of post-transcriptional regulation by micro RNA´s: are the answers on sight. Nat Rev Genet. 9: 102-114.

6. Kim V. N. (2005) Micro RNA biogénesis: coordinated cropping and dicing. Nature Rev. Mol. Cell. Biol. 6: 376-385.

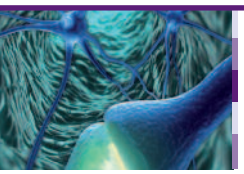
7. Stark K.L. et al (2008) Altered brain micro RNA biogenesis contribute to phenotypic deficits in a 22q11- deletion mouse model. Nature Genet.40: 751-760.

8. Jin P. et al (2004) Biochemical and genetic interaction between the fragile X mental retardation protein and the micro RNA pathway. Nature Neurosci. 7: 113-117.

9. Schratt G. M. et al (2006) Brain specific micro RNA regulates dendritic spine development. Nature 439 : 283-289.

10). osik K.S. (2006) The neuronal micro RNA system. Nat Rev Neurosci 7: 911-920.

11. Kim V. et al (2007) A micro RNA feedback circuit in mid brain dopamine neurons. Science 317: 1220-1224.



Dr. Darío Saferstein
Médico. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Especialista en Psiquiatría. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Especialista en Medicina Nuclear, Ministerio de Salud Pública de la República Argentina.
Miembro titular de la Asociación de Psiquiatras Argentinos APSA.
Presidente del Capítulo de Neuroimágenes de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).
Ex Consultor Médico del Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto de la República Argentina.
Programa de Naciones Unidas.

Fecha de recepción: 5 de abril de 2011
Fecha de aceptación: 12 de mayo de 2011

Consideraciones acerca de la bipolaridad y las neuroimágenes

Considerations on Bipolarity and Neuroimages

Resumen

En el presente trabajo se parte de la denominación de psicosis maníaco depresiva conceptualizada en un origen por el fundador de la psiquiatría alemana Emil Kraepelin que podía encontrarse en las clasificaciones como el ICD-9 y el DSM III-R, la misma aparece modificada en revisiones posteriores siendo reemplazado por el sumamente difundido trastorno bipolar.

Las imágenes –mediante diversas técnicas– permiten identificar cambios en el cerebro de tipo funcional y estructural que ayudan a distinguir las características del cuadro bipolar y diferenciarlo de las características típicas de los cuadros depresivos.

Palabras clave

SPECT (Tomografía por Emisión de Fotón Único) – PET (tomografía por emisión de positrones) – RM (Resonancia Magnética) – Trastorno Bipolar – Psicosis Maniaco Depresiva.

Abstract

This article starts from manic-depressive illness, which has been originally conceptualized by the founder of German Psychiatry, Emil Kraepelin, and could be found among classifications like ICD-9 and DSM III-R; this denomination has been modified in later reviews to be finally replaced by the broadly diffused bipolar disorder.

Images –through different techniques- enable to identify functional and structural changes in the brain and which help to identify the characteristics of bipolar symptoms and distinguish them from the typical characteristics of depressive symptoms.

Key words

SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) – PET (Positron Emission Tomography) – MRI (Magnetic Resonance Imaging) – Bipolar Disorder – Manic-Depressive Psychosis.

Saferstein Darío. "Consideraciones acerca de la bipolaridad y las neuroimágenes". *Psicofarmacología* 2011;68:17-20.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología*
en **www.sciens.com.ar**

Introducción

Ya en los antiguos textos médicos desde el 1900 A.C. aparecen enunciadas las enfermedades mentales. Desde los papiros de Ebers, en escritos de Hipócrates o de Galeno las enfermedades mentales se entendían como enfermedades del cerebro que se manifestaban como cambios emocionales o del pensamiento. Ya en estos primeros escritos el tratamiento que recibían era similar al común de las enfermedades. En la Biblia, aparece el relato del rey Saúl cayendo en depresión, o haciendo un salto a la dramaturgia griega, cuando Esquilo describe a Orestes atormentado por las Furias o cuando Eurípides presenta la "Locura Paranoide" de Medea. También Shakespeare, tanto en "Hamlet" como en "El Rey Lear" y sus contemporáneos como Kid en "La tragedia española" o "Jerónimo está loco nuevamente"; así como también aquel cuento corto de amor y locura, "La duquesa de Malfi" –del dramaturgo Webster– que narra la historia de una duquesa perseguida por haberse casado con su mayordomo. En todos ellos, la mención de la locura es el núcleo central de la historia además de una riquísima descripción de síntomas, enfermedad y tratamiento de la época.

En contra de reconocer las enfermedades mentales originadas en el cerebro existe una tradición que se opone a la estigmatización y a la crueldad; tradición que surge en el último milenio a partir de una confluencia de diferentes fuerzas y discursos sociales.

Se han escrito muchos libros que describían técnicas de identificación de brujas como el *Malleus Maleficarum* ("El martillo de las brujas") una obra escrita por dos monjes dominicanos que detallaba cómo reconocer a una bruja poseída por el demonio. Quinientos años más tarde, al volver sobre estos relatos sabemos que se estaban describiendo cuadros de depresión psicótica o esquizofrenia. Pero el problema de la incomprensión no fue sólo patrimonio de la Iglesia Católica, dado que el Rey de Inglaterra y Escocia (James I) hace un aporte similar en Demonología desde una perspectiva y posición perteneciente a la religión protestante (Andreasen, 2003).

Dentro de la corriente alemana, de la mano del fundador de la psiquiatría llamada moderna, Emil Kraepelin, fue quien dividió los fenómenos psicóticos endógenos con un criterio evolutivo con orientación predominantemente pronóstica en dos cuadros principales: la demencia precoz y la psicosis maniaco depresiva, reservando un pronóstico favorable sólo para este último (Pichot & Rein; 1995).

Cabe señalar además, que este último cuadro ha sufrido a lo largo de la historia científica varias modificaciones o inclusive desapariciones. Específicamente la denominación "psicosis maniaco depresiva" que podía encontrarse detalladamente en las clasificaciones universales como el ICD-9 y el DSM III-R ha sido actualmente reemplazada por el sumamente difundido "trastorno bipolar". Vale decir, que ha experimentado una doble mutación. Por un lado, la desaparición del concepto de "psicosis" y la aparición del concepto de "trastorno" (que merecería todo un capítulo aparte). Esta actual denominación –que resuena de manera reiterada en el ambiente de la psiquiatría– convocaría a una particular reflexión.

Pero mas allá de los cambios conceptuales evidenciados en cada revisión de los DSM, inherentes a las modificaciones de la nominación diagnóstica, el campo de las imágenes ha permitido por su parte identificar cambios en el cerebro de tipo funcional y estructural que ayudan al diagnóstico de esta enfermedad que actualmente parece ser –en parte– el signo de los tiempos.

Cabe subrayar que las técnicas de imágenes –tal como las concibo– deben correlacionarse con una rigurosa entrevista clínica, siendo ambas, entre sí complementarias persiguiendo como único objetivo el enriquecimiento en la búsqueda y el camino de una perspectiva clínica exhaustiva e integral que procure mejores bases para la comprensión del sufrimiento de un paciente y de su más adecuado y pronto alivio. No se trata de una competencia de saberes sino de una articulación fecunda.

Trastorno bipolar e imágenes

El análisis de 141 estudios de Estudios de Resonancia Magnética (M.R.) logró mostrar el incremento del volumen de ventrículos laterales y del tercer ventrículo, disminución del cuerpo calloso e imágenes de hiperintensidad en sustancia blanca. Aunque estas últimas no son específicas, dado que pueden deberse a daño cerebral, gliosis astrocitaria y desmielinización.

Tanto los adultos como los niños con enfermedad bipolar presentan imágenes hiperintensas, 2.5 veces más que los controles sanos, pero –cabe señalar también– que no siempre los pacientes bipolares presentan estas imágenes hiperintensas. En pacientes con trastorno bipolar, en comparación con pacientes esquizofrénicos, se encontraron mayores alteraciones orbitofrontales que alteraciones frontales dorsolaterales.

En estudios de resonancia por morfometría basada en Voxel se encontró adelgazamiento cortical prefrontal en pacientes con primer episodio bipolar.

Una zona cerebral importante es el cortex cingulado anterior, ahí se ha observado una reducción en el 39% de pacientes bipolares, habiéndose notado una disminución de densidad del número de células gliales en el cortex cingulado subgenual, sin presentar cambios en el número de neuronas, sin embargo, pacientes con esquizofrenia presentaron alteraciones en el tamaño de neuronas sin alteraciones en la células de la glía, pudiendo entonces las células de la glía tener importancia en la génesis de las alteraciones de los trastornos del humor.

El déficit de la memoria de trabajo y la disfunción ejecutiva se ha relacionado con alteraciones de subregiones de corteza prefrontal corteza cingulada anterior e hipocampo

El tensor de difusión basado en FA y Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) pueden ser útiles en mostrar alteraciones de conectividad de sustancia blanca fronto subcortical, sin embargo los datos de tensor de difusión sólos no son concluyentes.

Algunos interesantes resultados obtenidos mediante (RMf) RM funcional en los pacientes bipolares son (a) un aumento anormal de la actividad en la amígdala que causa inestabilidad del estado de ánimo y (b) la disminución de la actividad anormal en las subregiones de la corteza prefrontal, responsable de los déficits cognitivos. La inestabilidad del estado de ánimo se prueba mediante el uso de paradigmas funcionales (escenas, palabras o expresiones faciales) que evocan emociones. El aumento de la activación de la amígdala en respuesta a caras atemorizadas y acompañada por la activación reducida de la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral ha sido descripto.

La disminución de la activación de la corteza prefrontal ventrolateral y una mayor activación de la amígdala –en pacientes maníacos– indican que una baja activación de la corteza prefrontal ventrolateral es la responsable de la respuesta emocional exagerada (falta de inhibición) a los paradigmas emocionales.

Los fármacos antiepilépticos como la lamotrigina reducen sustancialmente la activación de la amígdala bilateral en adolescentes bipolares y mejoran la función cortical prefrontal en pacientes con trastorno bipolar estable.

En los estudios de RM espectroscopía, los resultados evidenciaron una disminución del (NAA) Nacetil aspartato la (Cho) colina anormal y en cuanto al (mI) mioinositol, este último se muestra aumentado en pacientes con manía y eutimia y disminuido en las fases depresivas de pacientes bipolares. Esto tendría interés ya que el litio disminuiría los niveles de (mI) mioinositol, además de un aumento de Glutamina/glutamato-aminobutirato (GLX) en el cortex dorsolateral prefrontal ganglios basales y sustancia gris de pacientes bipolares no medicados (Agarwal et al.; 2010).

Estudios de PET y SPECT

Los primeros datos (Mayberg, 1997) señalaban la utilidad de la observación de la zona cingulada en un estudio con PET y glucosa. En un estudio de pretratamiento en pacientes depresivos unipolares, mostró las diferencias entre "respondedores" y "no respondedores" al tratamiento con controles .Los pacientes "no respondedores" presentaban hipometabolismo de la región cingulada rostral y los "respondedores" presentaban un hipermetabolismo de dicha región.

Drevets (1997) observó disminución de la captación de FDG mediante PET en corteza prefrontal en pacientes unipolares y bipolares en áreas ventrales a la rodilla del cuerpo calloso, explicables por una reducción de materia gris de un 39 y 48% en la zona, cuando se la visualizó mediante Resonancia Magnética (MR).

Esta región ya ha sido implicada en la mediación de las respuestas emocionales y autonómicas a estímulos socialmente significativos o de provocación, y en la modulación de los sistemas de neurotransmisores objetivo de los fármacos antidepresivos (Drevets, Price, Simpson, Todd, Reich, Vannier, Raichle; 1997).

Varios estudios sugirieron que las redes neuronales que modulan aspectos de la conducta emocional están implicadas en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo. Estas redes involucran la corteza medial prefrontal (MPFC) y áreas estrechamente relacionadas en la corteza orbital medial y caudolateral (red prefrontal medial), la amígdala, el hipocampo, y las partes ventromedial de los ganglios basales, donde alteraciones en el volumen de materia gris y la actividad neurofisiológica se encuentran en aquellos casos con episodios depresivos recurrentes.

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes en los modelos de los neurocircuitos que subyacen a la depresión.

En particular, la evidencia de estudios de análisis de lesión, sugiere que MPFC y las estructuras límbicas y estriado-tálamo-pallido organizan la expresión emocional.

Los estudios como la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT), Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Resonancia Magnética (MRI) contribuyen en la comprensión de la fisiopatología del trastorno depresivo mayor (TDM), con especial atención a la reversibilidad de las correlaciones funcionales con el tratamiento (Rigucci, Serafini, Pompili, Kotzalidis, Tatarelli; 2010).

Actividad elevada y pérdida de volumen en el hipocampo, el cortex prefrontal orbital y ventral son recurrentes en la literatura en contraste con la visualización de hipometabolismo dorsal en el cortex prefrontal y ventriculomegalia e hiperintensidades, todo ello se ha asociado a la depresión en ancianos (Savitz & Drevets; 2009).

Pet y Spect demuestran en imágenes cerebrales de pacientes con depresión y trastorno bipolar alteraciones prefrontales, de los temporales, del cíngulo anterior y de los ganglios basales.

En general varios hallazgos demuestran tanto en depresión (Imagen1) (Hurwitz, 1990) como en bipolaridad una disminución de la actividad prefrontal dorsolateral. También en forma frecuente observamos en pacientes con trastorno bipolar asimetrías de actividad Temporal (ver Imagen 2). Además los pacientes deprimidos revelan disfunción prefrontal en la realización de planeamiento de tareas complejas (Elliott et al.; 1997).

IMAGEN 1

Imágenes SPECT que muestran baja actividad frontal bilateral en paciente depresivo.

IMAGEN 2

Imagen SPECT de paciente bipolar, obsérvese asimetría de actividad temporal con mayor actividad temporal derecha. Fuente: Dr. D. Saferstein, Dra. L. Ríos.

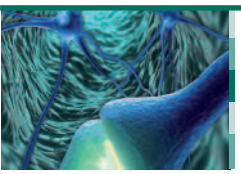
Se describieron aquellos estudios y hallazgos que pueden ser ilustrativos de la utilidad de las técnicas de imágenes funcionales y estructurales relacionadas con la bipolaridad. Sigue siendo aún un desafío el encuentro de nuevos hallazgos que permitan una distinción diagnóstica más específica y certera –más allá de los subtipos descriptos y clasificados hoy en día para la bipolaridad– en especial respecto de otros cuadros que tienen más tradición tales como la depresión mayor.

Las siguientes imágenes muestran un paciente con trastorno depresivo a quien se le realizó un *Spect* cerebral que evidencia una menor perfusión (es decir, menor actividad del radiotrazador en región frontal) y un *Spect* en un paciente con un trastorno bipolar donde se observa una mayor perfusión en la región derecha temporal.

Las imágenes muestran diferentes patrones, cada uno de ellos ligados a los cuadros descriptos.

Referencias bibliográficas

- Agarwal, N.Port, J. D. Bazzocchi, M. Renshaw, P. F. (2010). Update on the Use of MR for Assessment and Diagnosis of Psychiatric Diseases Radiology. Apr;255(1):23-41.
- Andreasen Nancy (2003). El cerebro feliz. La conquista de la enfermedad mental en la era del genoma. Ars Médica. Barcelona. España.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature. Apr 24;386(6627):824-7.
- Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, Sahakian BJ. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. Psychol Med. Jul;27(4):931-42.
- Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, Klonoff H, Martin WR, Pate BD. (1990). Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder. Can J Psychiatry. Nov;35(8):684-8.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT. (1997). Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. Neuroreport. Mar 3;8(4):1057-61.
- Pichot P; Rein, W. (1995). El Abordaje clínico en psiquiatría. Tomo 1. Editorial Pólemos Buenos Aires, Argentina.
- Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Tatarelli R. (2010). Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies. World J Biol Psychiatry. Mar;11(2 Pt 2):165-80.
- Savitz J, Drevets WC. (2009). Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. Neurosci Biobehav Rev. May;33(5):699-771.



Sebastián Pablo Udry
Estudiante de Ciencias Médicas. Ayudante de la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Email: seba02_86@hotmail.com

Fecha de recepción: 19 de abril de 2011
Fecha de aceptación: 23 de mayo de 2011

Tetrabenzina, eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento. ¿Posible efecto neuroprotector?

Tetrabenzine, clinical efficacy for the treatment of Huntington's Disease and other motor disorders. Possible neuroprotector effect?

Resumen

La enfermedad de Huntington en un trastorno genético autosómico dominante, que se asocia a procesos neurodegenerativos en diferentes segmentos del sistema nervioso, se expresa clínicamente en alteraciones cognoscitivas, psiquiátricas y motoras. Las alteraciones motoras tales como corea, distonias, pérdida de los reflejos posturales, dificultad de hablar y tragar, bradiscinesia y rigidez, son las principales manifestaciónes de esta enfermedad. Actualmente el tratamiento es sólo sintomático y multidisciplinario. En el siguiente texto analizaremos las propiedades de la tetrabenzina (TBZ), el primer fármaco aprobado por la FDA, para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. La TBZ puede ser utilizada en diferentes trastornos de movimiento como enfermedad de Huntington, discinesia tardía, tics y síndrome de Gilles de la Tourette. La tetrabenzina es un fármaco que inhibe al receptor Vmat 2 de la vesícula sináptica, produciendo una depleción de dopamina a nivel de los ganglios de la base. Diferentes estudios comparativos han demostrado la eficacia clínica de la TBZ en el tratamiento de los trastornos del movimiento. Nuevos estudios realizados sobre ratones, sugieren un efecto neuroprotector de la TBZ.

Palabras clave

TBZ – Enfermedad de Hungtinton – Tourette – Tetrabenzina – Discinesia.

Abstract

Huntington's Disease is an autosomal dominant disorder associated with neurodegenerative processes in different segments of the nervous system; it clinically translates into cognitive, psychiatric and motor alterations. Motor alterations, such as chorea, dystonia, loss of postural reflexes, difficulty speaking and swallowing, bradykinesia and stiffness, are the main manifestations of this disease. At present, the available treatment is only symptomatic and multidisciplinary. In the following text we will analyze the properties of tetrabenzine (TBZ), the first pharmacological drug approved by the FDA for the treatment of Huntington's Disease. TBZ can be used for different motor disorders such as Huntingon's Disease, tardive dyskinesia, tics and Gilles de la Tourette Syndrome. Tetrabenzine is a pharmacological drug that inhibits the Vmat 2 receptor of synaptic vesicle, causing a dopamine depletion at the level of the basal ganglia. Different comparative studies have demonstrated the clinical efficacy of TBZ for the treatment of motor disorders. New studies performed on mice suggest a neuroprotector effect of TBZ.

Key words

TBZ – Huntington's Disease – Tourette – Tetrabenzine – Dyskinesia.

Udry Sebastián Pablo. "Tetrabenzina, eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento. ¿Posible efecto neuroprotector?". *Psicofarmacología* 2011;68:23-27.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en **www.sciens.com.ar**

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un trastorno genético autosómico dominante, causado por un defecto genético en el nivel del cromosoma 4, que afecta la expresión de la proteína huntingtina. Esta alteración se asocia a procesos neurodegenerativos en el nivel de la corteza cerebral, los ganglios de la base y otras áreas del sistema nervioso central. El defecto se debe a una expansión de tripletes CAG (36 repeticiones o más) que codifican la síntesis de la glutamina, a mayor cantidad de repeticiones, la enfermedad se presentará más precozmente (1). La enfermedad de Huntington produce alteración cognoscitiva, psiquiátrica y motora, de progresión muy lenta, durante un periodo de 15 a 20 años, que se correlacionan con atrofia cerebral en el estudio *posmortem*, sobre todo a nivel del núcleo estriado (2).

La degeneración de neuronas estriales gabaérgicas da lugar a hiperactividad de las neuronas del sistema dopaminérgico a nivel de los ganglios de la base, da lugar a los movimientos involuntarios que caracterizan esta enfermedad (4).

Esta patología se manifiesta entre los 30 a 50 años de vida, aunque hay formas juveniles, que se deben a una mayor cantidad de tripletes (la forma juvenil se presenta con más de 55 tripletes, a los 20 años de edad) (1, 2).

Con la aparición de los signos motores, el paciente pasa de ser considerado "portador genético" a "enfermedad de Huntington manifiesta". Estos pacientes suelen tener síntomas cognitivos o psiquiátricos durante el periodo prodrómico (2).

Síntomas motores: Corea, tics (ej.: muecas repentinas), distonias, pérdida de los reflejos posturales, dificultad de hablar y tragar, bradiscinesia y rigidez. La corea corresponde a un movimiento involuntario breve, continuo, brusco, irregular, no sostenido, que puede ser simple o complejo y compromete diversos segmentos corporales, principalmente la porción distal de las extremidades. Suele ser más marcada en las etapas precoces de la enfermedad, junto con tics (movimientos involuntarios de cara, dedos, pies) y la pérdida de los reflejos posturales. Con la evolución de la enfermedad disminuyen los signos precoces, siendo éstos reemplazados por distonias, bradiscinesia y rigidez (2, 3).

Síntomas cognitivos: Las facultades cognitivas, así como la memoria, y la capacidad de concentración disminuyen. Suelen perder la habilidad de planeamiento y no pueden realizar más de una tarea a la vez. Se les dificulta la toma de decisiones y de responder preguntas. La pérdida de la memoria se ve cada vez más afectada (raramente pierden la memoria de familiares o amigos), así como el juicio de la persona (2, 3).

Síntomas psiquiátricos: La depresión es el síntoma psiquiátrico más frecuente, un estudio reciente realizado sobre 2835 pacientes con esta patología, demostró que el 40% de éstos presentaba depresión, y que de este último grupo un 50% presentó deseos de suicidarse. La depresión no es sólo producto de la frustración que presenta el paciente por los síntomas motores, a esto se suma una base orgánica por deterioro de ciertas áreas corticales. Otros síntomas psiquiátricos incluyen trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, irritabilidad, apatía, psicosis (poco común) (2, 3).

La progresión de esta enfermedad termina por dejar al paciente postrado, y con continua necesidad de cuidados, causando finalmente la muerte. Las causas más frecuentes de muerte son por neumonía o por suicidio (1).

Manejo del paciente con enfermedad de Huntington

El objetivo del tratamiento de la corea de Huntington está abocado al manejo sintomático y a mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento es multidisciplinario (3). Debe incluir un equipo formado por diferentes especialistas, incluyendo: neurólogos, genetistas, psiquiatras, psicólogos, especialistas en lenguaje y comunicación, nutricionistas y trabajadores sociales (2).

Es necesario que el tratamiento se adapte al estadio de la patología, siempre tratando de prolongar la autonomía del paciente y garantizando una mejor calidad de vida acorde a cada momento.

Psiquiátrico: Es necesario tratar la depresión (trastorno psiquiátrico más frecuente en esta patología) en este tipo de pacientes y distinguir a aquellos con riesgo de suicidio, ya que esta última es una de las principales causas de muerte en este patología, por lo tanto, el tratamiento de la depresión es uno de los pilares en el manejo de este tipo de pacientes. Los inhibidores de la receptación de la serotonina y la venlafaxina son los antidepresivos de elección para la depresión en esta patología. El tratamiento de la depresión, ansiedad, estrés, irritabilidad y otros trastornos psiquiátricos, tiene un efecto beneficioso sobre los trastornos de movimiento del paciente (2).

Manejo de los trastornos del movimiento: se debe considerar

FIGURA 1

Psicosis	→	**Neuroléptidos atípicos**
Psicosis resistente al tratamiento	→	**Neurolépticos típicos**
Depresión	→	**IRSS y venlafaxina**
Alteración del sueño	→	**Zolpiclona, zolpiden**
Ansiedad	→	**IRSS**

Esquema de los diferentes tratamientos farmacológicos en los trastornos psiquiátricos presentes en la enfermedad de Huntington.

Modificada de *Symptomatic treatment and Management of Huntington's Disease: An Overview. S.N. Tyagi, Ravi Shekhar, Mahendra Sigh, M.L. Kori. Global journal of pharmacology 4 (1): 06-12, 2010).*

cuando comenzar a tratar estos síntomas. Se puede mejorar la condición del paciente con fisioterapia que ayuda a optimizar y preservar la movilidad del paciente. El tratamiento psiquiátrico es de suma importancia, ya que la corea empeora con la depresión, ansiedad y el estrés (2). Los fármacos más utilizados en esta patología son aquellos que interfieren en el nivel de la neurotransmisión dopaminérgica (4).

Los neurolépticos, mejoran los síntomas motores, pero se asocian a la aparición de otros trastornos de movimientos (parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía) o la aparición de síntomas afectivos (por ejemplo, depresión, abulia, apatía). Suelen ser de elección cuando el tratamiento con tetrabenzina no es efectivo (4).

La Tetrabenzina ha demostrado ser un fármaco eficaz y con una buena tolerancia y seguridad por lo que suele ser el fármaco de primera elección para el tratamiento de la enfermedad de Huntington (4).

Tetrabenzina

La tetrabenzina (TBZ), es un fármaco utilizado para el control de movimientos hiperciéticos. Es un análogo de la reserpina, desarrollado en 1956, como un antipsicótico. A diferencia de la reserpina no produce efectos cardiovasculares (bradicardia, hipotensión) por no afectar los receptores VMAT1. Se introdujo en el tratamiento de la enfermedad de Huntington en 1971. Fue aprobado por la FDA en mayo del 2008, siendo el primer fármaco aprobado para la enfermedad de Huntington (5, 9).

Su mecanismo de acción se basa en su acción a nivel presináptico, mediante la depleción vesicular de dopamina y otras monoaminas en el sistema nervioso central. La TBZ actúa inhibiendo en forma reversible los transportadores vesiculares VMAT2 (los cuales se encargan de facilitar la entrada de la dopamina y otras monoaminas a nivel vesicular en la terminal presináptica localizados a nivel neuronal, impidiendo la degradación de los mismos) dando lugar a una disminución del almacenamiento de dopamina en las vesículas y de su posterior liberación, así como la potenciación de la degradación de monoaminas en el citoplasma (4, 6). Esta depleción es más marcada a nivel de los ganglios de la base. A este mecanismo se suma un leve bloqueo postsináptico de los receptores D2 (4).

La eficacia clínica de la TBZ en los trastornos del movimiento y cognitivos ha sido observada en diferentes estudios, que demuestran no sólo una gran mejoría a nivel sintomático, sino una gran tolerancia y seguridad de la droga (4).

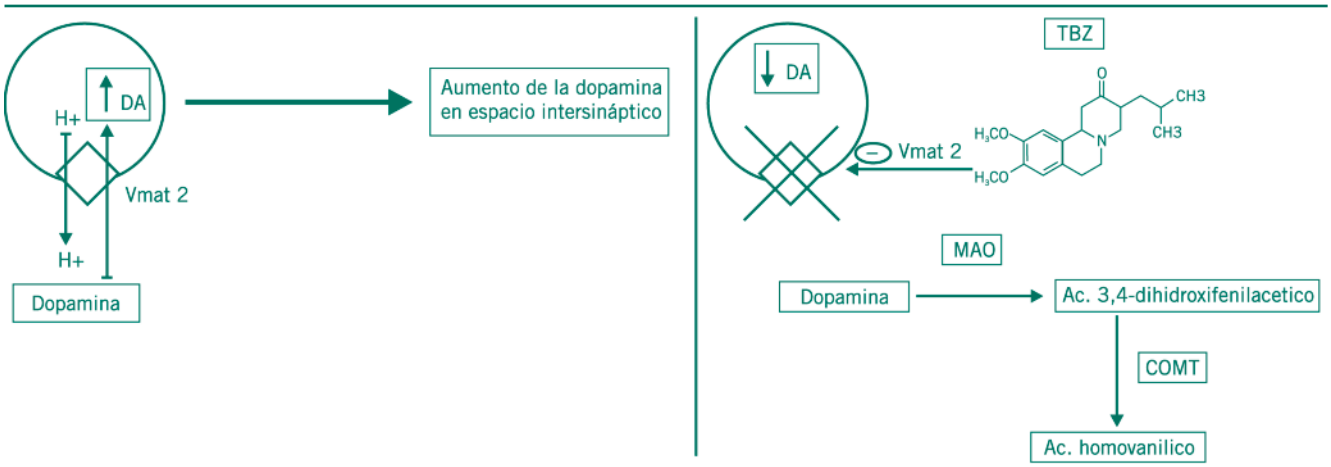
Un estudio publicado en febrero de 2006, analizo la eficacia, tolerancia y seguridad de la TBZ vs. placebo. Se realizó en 84 pacientes ambulatorios con la enfermedad de Huntington durante 12 meses, de los cuales 54 recibieron la medicación a dosis crecientes (máximo de 100mg/día), mientras que 30 pacientes recibieron el placebo. En los pacientes tratados TBZ se redujo en 5 puntos la severidad en la escala de *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS), mientras que el grupo tratado con placebo, tuvo una reducción en la misma escala de 1,5 puntos (8).

Diferentes estudios compararon la eficacia de la TBZ en la reducción de los movimientos involuntarios, con diferentes neurolépticos. Un estudio comparativo cruzado simple ciego con haloperidol y TBZ, demostró una mejoría de los síntomas similar en ambos grupos (leve superioridad no significativa en el grupo tratado con TBZ), lo que sugiere el uso de neurolépticos como alternativa a este tratamiento. A pesar de esto, la TBZ demostró presentar menor cantidad de efectos adversos (por ejemplo, discinesia tardía), por lo cual debe ser el fármaco de primera elección en el tratamiento de esta patología (10).

Seguridad y efectos adversos

La TBZ, debe ser administrada, desde dosis mínimas e ir aumentando lentamente la dosis hasta conseguir la reducción de los síntomas o hasta que aparezcan los efectos adversos. Es una droga con una vida media relativamente corta, lo cual permite controlar rápidamente los efectos no deseados

FIGURA 2



Mecanismo de acción de TBZ. El efecto sobre la inhibición del transportador vesicular VMAT-2 produce una disminución de la dopamina en la vesícula y un aumento en la degradación. Esto produce una disminución de la liberación de dopamina en el nivel intersináptico, que se traduce clínicamente en una mejoría en el nivel de los síntomas motores y cognitivos.

con ajustes en la dosis (4).
Los efectos adversos más comunes son: somnolencia (25%), parkinsonismo (15%), depresión (7%), acatisia (7%) y otros en menor proporción (insomnio, distonia, temblor, mareo, disfagia, ansiedad). Todos son reversibles y fácilmente controlables. No se ha comunicado ningún caso de discinesia tardía (4).
El riesgo de depresión aumenta en sujetos con antecedentes de depresión, en los cuales puede considerarse otras drogas para el tratamiento de esta patología (4).
Las dosis oscilan entre 25-200 mg/día. Recordar que la dosis debe ajustarse a cada paciente en forma lenta y progresiva (incremento de 12,5 mg/día cada 7 días). Tanto la eficacia clínica como los efectos adversos son dosis dependientes (4).
El uso de TBZ a largo plazo (34 meses) en 68 pacientes con enfermedad de Huntington, ha demostrado que es bien tolerada y produce mejoría de síntomas a largo plazo pero este efecto va disminuyendo a medida que la enfermedad progresa, con lo cual es necesario reajustar la dosis (13).

Interacciones farmacológicas

La TBZ inhibe el citocromo CYP2D6, con lo cual se debe considerar al administrarlo en conjunto con fluoxetina, paroxetina o antidepresivos tricíclicos (4).
Atenúa los efectos de la levodopa otros y antiparkinsonianos (4).
No debe administrarse en conjunto con IMAO o reserpina (4).

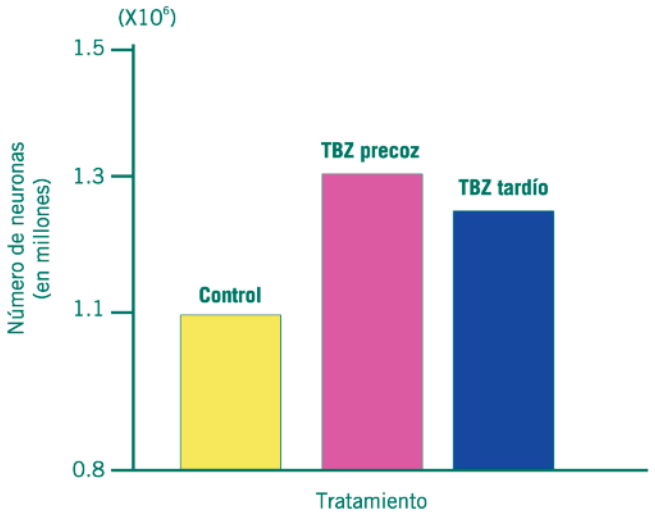
¿TBZ como neuroprotector?

Estudios recientes sobre ratones ha comunicado que la elevación persistente de dopamina en el núcleo estriado puede contribuir a la degeneración neural inducida por glutamato, de manera que la TBZ podría tener efectos neuroprotectores (4).
La alimentación de modelos animales, con TBZ (combinado con levodopa) ha demostrado aliviar los síntomas motores y redujo la pérdida de neuronas en el nivel estriatal. Este estudio al igual que el anterior también sugiere un efecto neuroprotector (7).
Por el momento la TBZ no puede considerarse una droga con efecto neuroprotector, ya que es necesario obtener más estudios a largo plazo de esta droga en humanos (5).

Otros usos de la tetrabenzina

La TBZ puede ser utilizada en diferentes trastornos de movimiento como enfermedad de Huntington, discinesia tardía, tics y síndrome de Gilles de la Tourette.
La discinesia tardía es un trastorno del movimiento, producido por la utilización de antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos neurolépticos), que se caracteriza por diversos síntomas, como estereotipias, acatisia, distonía, mioclonias y temblor. Este tipo de síntomas extrapiramidales tiene una alta incidencia (3,95% anual) entre los pacientes medicados con antipsicóticos. La TBZ es probablemente la sustancia más efectiva para el tratamiento de esta patología, produciendo una disminución en la frecuencia de movimientos anómalos. En diferentes estudios se demostró una mejoría notable, que perduraba hasta 2 semanas luego de suspendido el tratamiento. Un estudio realizado sobre 149 pacientes con esta patología tratados con TBZ durante 2 años, demostró una mejoría clínica significativa en un 83,5% (4) en este tipo de trastorno, la tetrabenzina debe ser utilizada sólo cuando se agotaron todas las demás posibilidades (11).
El síndrome de Gilles de la Tourette es una enfermedad neuropsiquiátrica que se caracteriza por la presencia de tics motores y verbales, acompañados de trastornos psiquiátricos. Entre los estudios más relevantes para evaluar la eficacia clínica de esta droga, sobre esta patología, se encuentra un estudio retrospectivo realizado por el grupo *Baylor College of*

FIGURA 3



En este estudio realizado sobre ratones genéticamente modificados (YAC128), se puede observar que la pérdida neuronal es mayor en el grupo control que con los tratados con TBZ. Los que recibieron el tratamiento más precozmente, tuvieron una perdida neuronal mucho menos marcada. Esto nos sugiere el potencial neuroprotector de la TBZ.

Modificado de *Tetrabenazine is neuroprotective in Huntington's discase mice. Wang H, Chen X, Li Y, Tang TS, Bezprozvanny I. Mol Neurodegener. 2010 Apr 26;5:18).*

Medicine, en donde se administró TBZ a 354 pacientes (entre los cuales 77 presentaba este síndrome) en dosis de 6 a 125 mg/día durante dos años, observándose en el 83% de los casos una disminución moderada o marcada de los síntomas motores (4, 12).

Conclusiónes

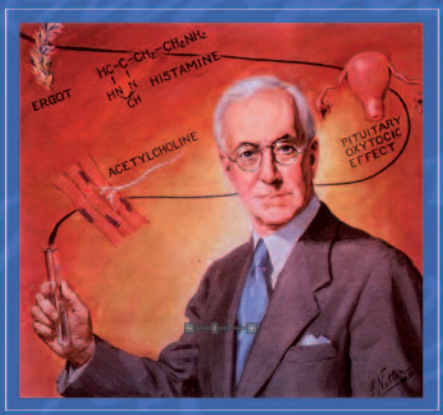
La enfermedad de Huntington es una patología neurodegenerativa, caracterizada por movimientos involuntarios, síntomas psiquiátricos y cognitivos. Actualmente el tratamiento está abocado a mejorar la calidad de vida del paciente, este mismo es multidisciplinario y debe adaptarse a la progresión de la enfermedad. La tetrabenzina es el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de los síntomas en esta patología. En diferentes estudios ha demostrado ser un fármaco seguro y eficaz para el manejo de los síntomas de la enfermedad de Huntington. Esta droga no sólo ha demostrado ser eficaz en la enfermedad de Huntington, si no que ha demostrado efectividad en otros trastornos del movimiento como tics, síndrome de Gilles de la Tourette, discinesia tardía y otros. Algunos estudios sugieren que esta droga podría tener algún efecto neuroprotector, aunque es necesario seguir estudiando el efecto de esta droga en pacientes a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Huntington's disease: a clinical review. Roos RA. Orphanet J Rare Dis. 2010 Dec 20;5(1):40.
2. Huntington's disease. Novak MJ, Tabrizi SJ. BMJ. 2010 Jun 30;340:c3109. doi: 10.1136/bmj.c3109.
3. Symptomatic treatment and Management of Huntington's Disease: An Overview. S.N. Tyagi, Ravi Shekhar, Mahendra Sigh, M.L. Kori. Global journal of pharmacology 4 (1): 06-12, 2010
4. Tetrabenazina en los trastornos del movimiento. M. Martin Carrasco. Psicogeriatria 2010; 2(1): 3-14.
5. Management of Huntington's disease: role of tetrabenazine. Marina de Tommaso, Claudia Serpino, Vittorio Sciruicchio. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2011:7 123-129.
6. Synaptic vesicular monoamine transporter expression: distribution and pharmacologic profile. Gonzales Am, Walther D, Pazos A, Uhl GR. Brain Res Mol Brain res 1994; 22:219-226.
7. Tetrabenazine is neuroprotective in Huntington's discase mice. Wang H, Chen X, Li Y, Tang TS, Bezprozvanny I. Mol Neurodegener. 2010 Apr 26;5:18.
8. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. Huntington Study Group. Neurology. 2006 Feb 14;66(3):366-72.
9. Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease. Frank S. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010 Oct 5;6:657-65.
10. [Huntington disease: tetrabenazine compared to haloperidol in the reduction of involuntary movements]. Giménez-Roldán S, Mateo D. Neurologia. 1989 Oct;4(8):282-7.
11. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. Leung JG, Breden EL. Ann Pharmacother. 2011 Apr;45(4):525-31. Epub 2011 Apr 12.
12. Tourette's Disorder. Lyon GJ, Shprecher D, Coffey B, Kurlan R. Curr Treat Options Neurol. 2010 Jul;12(4):274-86.
13. The long-term effect of tetrabenazine in the management of Huntington disease. Fasano A, Cadeddu F, Guidubaldi A, Piano C, Soleti F, Zinzi P, Bentivoglio AR. Clin Neuropharmacol. 2008 Nov-Dec;31(6):313-8.

Henry Hallett Dale (1875 – 1968)

Farmacólogo y fisiólogo británico, nació en Londres el 24 de marzo de 1875. Recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1936 junto con Otto Loewi por sus trabajos sobre la transmisión química de los impulsos nerviosos.

Estudió en la Universidad de Cambridge y se licenció en Medicina en el Hospital de St. Bartholomew. En 1914 fue nombrado director del Departamento de Bioquímica y Farmacología del Consejo de Investigaciones Médicas. Entre 1928 y 1942 ejerció la dirección del Instituto Nacional de Investigación Médica. Fue presidente de la Royal Society (1940-1945) y miembro de la Comisión de Energía Atómica.

Dedicó toda su vida a la investigación. En un primer momento se dedicó a estudiar la composición química de los hongos parasitarios llamados cornezuelos del centeno y sus efectos sobre el centeno. Ya en 1582 se utilizaba el cornezuelo para estimular el útero, pero no se había estudiado químicamente. En 1906 Dale y sus colaboradores consiguieron cristalizar el alcaloide activo del cornezuelo, que fue llamado ergotoxina. En 1910 logró aislar una histamina que se producía de manera natural en el cornezuelo. Describió entonces el efecto farmacológico de la histamina y fue uno de los primeros en suponer que estaba implicada en el shock alérgico (anafilaxis). Posteriormente, en 1914, reemprendió unos estudios anteriores sobre la acetilcolina y pronto verificó que esa sustancia química estaba implicada en las respuestas de los nervios parasimpáticos; en reconocimiento a ese trabajo tanto él como Otto Loewi fueron galardonados en 1936 con el Premio Nobel. Murió el 23 de julio de 1968 en Cambridge, Inglaterra.