

# Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNc), brazo periodístico de SIIc. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.

## 12 - Identifican las Áreas Cerebrales Activadas Durante las Alucinaciones Auditivas

Shergill S, Brammer M, Amaro E y colaboradores

British Journal of Psychiatry 185:516-517, Dic 2004

Las alucinaciones acústicoverbales son características principales de la esquizofrenia. Su fisiopatología no es clara; un modelo propone que ocurren debido a que el discurso interior generado por uno mismo se percibe, de forma errónea, como una voz generada en el exterior, como resultado del fracaso en el reconocimiento de la naturaleza interna del primero. Otra teoría sugiere que un generador primario de actividad dentro de la corteza auditiva (similar a un foco epileptógeno) da lugar a estas alucinaciones. En estudios recientes de neuroimágenes se ha sugerido que tanto las áreas de percepción y de generación del discurso se activan durante estas alucinaciones, pero la secuencia en la cual lo hacen no resulta clara.

Se estudiaron exitosamente dos pacientes diestros de sexo masculino con esquizofrenia según los criterios de DSM-IV. Ambos presentaban este tipo de alucinaciones en forma frecuente e intermitente. El primero tenía 47 años y antecedentes de la patología desde los 25 años. Recibía valproato sódico, clozapina y amisulpride. El segundo, de 26 años, tenía esquizofrenia desde los 20 y estaba en tratamiento con olanzapina. En ambos casos las alucinaciones incluían personas que hacían comentarios despectivos hacia el paciente, y la mayoría estaban expresados en segunda persona. La obtención de imágenes por resonancia magnética con gradiente de eco ecoplanar se realizó en el reposo (mientras alucinaban intermitentemente); se les pidió que apretasen un botón con el dedo índice de la mano izquierda cada vez que comenzaba una alucinación y que lo soltaran cuando terminaba. Este procedimiento se repitió por cada alucinación experimentada durante un período de 5 minutos.

En cada uno de los 14 planos no contiguos y paralelos al plano intercomisural (anteroposterior), se realizaron 100 imágenes ponderadas en T2 que representaron el contraste dependiente del nivel de oxígeno (BOLD).

Cada alucinación duró en promedio, 16 segundos. El período silente (interalucinatorio) duró entre 9 y 75 segundos, con un valor promedio de 34. Cada uno de los participantes presionó el botón en seis ocasiones durante el período evaluado. Las principales áreas activadas antes del informe de una alucinación (en relación con los eventos no alucinatorios) fueron la circunvolución frontal inferior izquierda y la circunvolución temporal media derecha. Debido a que cada uno de los individuos se dio cuenta de la alucinación, esta activación se extendió hacia la ínsula izquierda y hacia la circunvolución frontal inferior izquierda y hacia las circunvoluciones temporales medias y superiores bilaterales. También se encontró activación en la circunvolución frontal media derecha y en la corteza motora y sensorial del mismo lado (probablemente relacionada con la acción de presión del botón). Luego de la finalización de la alucinación, persistió la activación de la ínsula y se encontró el compromiso adicional de la corteza frontoorbitaria.

Estos resultados, comentan los autores, demostraron la activación de la circunvolución frontal inferior izquierda antes de la percepción de las alucinaciones acústicoverbales, mientras que la de la corteza temporal ocurrió fundamentalmente cuando el paciente percibió el discurso auditivo. Como la región frontal inferior izquierda se activa normalmente durante la generación del discurso interior, esto es congruente con la noción de que estas alucinaciones provienen de la identificación errónea del material verbal autogenerado. El tiempo de activación en la corteza

temporal sugiere que estas regiones están más involucradas en la percepción real de las alucinaciones auditivas. La alucinación puede así comenzar con la generación de material verbal auditivo en la corteza frontal inferior izquierda, seguida por la detección consciente del discurso externo coincidente con el compromiso posterior de las áreas temporocorticales, lo que quizá refleja la comunicación directa a través de las conexiones frontotemporales.

## 13 - Terapia con Olanzapina para la Agresividad y los Tics en el Síndrome de Tourette

Stephens RJ, Bassel C y Sandor P

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 14(2):255-266, 2004

El síndrome de Tourette (ST) es un trastorno neuropsiquiátrico hereditario crónico, que comienza en la infancia y está caracterizado por tics motores y vocales. La edad media de inicio es de 7.4 años, pero por definición debe presentarse antes de los 18 años. Con frecuencia tiene asociados trastornos de conducta, que incluyen crisis de agresividad y enojo que pueden interferir en la vida social, familiar y laboral del paciente.

Los antipsicóticos atípicos se han vuelto muy populares para el tratamiento de la enfermedad debido a su baja propensión a causar síntomas extrapiramidales y disquinesias. La olanzapina es un antipsicótico atípico que podría ser efectivo en reducir la frecuencia de tics en niños y adolescentes con ST. El objetivo de esta investigación fue examinar los efectos de la olanzapina sobre la conducta agresiva y en la gravedad de los tics en niños con ST.

Se evaluaron 10 pacientes (de 7 a 13 años), con diagnóstico primario de ST y una historia de conducta agresiva. Fueron tratados en un ensayo a ciego, durante 2 semanas con placebo y por 8 semanas con olanzapina. La dosis de inicio fue de 1.25-2.5 mg/día y fue titulada a intervalos bisemanales según tolerancia. La dosis media al final del estudio resultó de 14.5 mg por día.

Todos los pacientes completaron el estudio. La olanzapina produjo reducciones clínicamente y estadísticamente significativas de la agresividad y la severidad de los tics desde el comienzo hasta el final del tratamiento, lo que fue evaluado mediante diferentes escalas. Se observó un aumento de peso de 2-20 libras a lo largo de toda la terapia, con un incremento medio de  $12 \pm 5.71$  libras. Las diferencias en el peso desde el comienzo hasta completar el tratamiento fueron estadísticamente significativas, aunque las dos primeras semanas constituyeron el período de mayor aumento. Los análisis demostraron una elevación de la fosfatasa alcalina, pero los restantes valores de laboratorio resultaron normales. No se observaron efectos adversos en el electrocardiograma ni cardiológicos. Tampoco, presencia de síntomas extrapiramidales. Ningún niño mostró aumento de los síntomas obsesivos-compulsivos durante el estudio. Ni se halló un incremento de los síntomas depresivos en los pacientes durante el ensayo.

Los resultados de este estudio confirman las observaciones clínicas de que la olanzapina puede ser efectiva para el tratamiento de la agresividad y los tics en niños con ST. La droga fue en general bien tolerada, aunque se observó aumento significativo de peso durante el tratamiento.



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): autores, bibliografía, palabras clave, keywords, institución principal, dirección para correspondencia, conflicto de intereses, agradecimientos.

## 14 - Los Cannabinoides Endógenos no se Relacionan con la Sensibilización Conductual Inducida por Cocaína

Lesscher H, Hoogveld E, Burbach J y colaboradores

*European Neuropsychopharmacology* 15(1):31-37, Ene 2005

El sistema endógeno cannabinoide está constituido por receptores de cannabinoide tipo 1 (CB1), que están expresados en la periferia y en el sistema nervioso central; receptores de cannabinoides tipo 2 (CB2), que se hallan restringidos a la periferia; y cannabinoides endógenos anandamida y 2-araquidonil glicerol. Los receptores CB1 han sido implicados no sólo en aspectos del sistema de recompensa del derivado tetrahidrocannabinol del *Cannabis sativa*, sino también en el de otros opioides como heroína y morfina. Los cannabinoides endógenos pueden estar involucrados en efectos de recompensa de otras drogas de abuso, como por ejemplo el alcohol, la nicotina, 3,4-metilendioxi metanfetamina, y cocaína. En este estudio los autores investigaron el papel de los receptores CB1 en los efectos agudos y crónicos relacionados con el sistema de recompensa de la cocaína.

Primero se determinaron los efectos del bloqueo agudo del receptor CB1, por su antagonista el SR141716A, sobre el refuerzo producido por la cocaína luego de la administración intravenosa de cocaína en ratones libres de droga. Se utilizó un grupo control con placebo. En la segunda parte del estudio, se evaluó la relación de los receptores CB1 en los efectos crónicos de la cocaína, se determinaron los efectos del SR141716A sobre la sensibilización de la conducta inducida por la cocaína.

Los hallazgos de los efectos del SR141716A sobre la administración intravenosa de cocaína revelaron que los ratones tratados con el antagonista respondieron a la cocaína intravenosa como los controles tratados con placebo. El análisis del total de cocaína consumida, que se considera indicativo de la eficacia de la acción de refuerzo de la droga, reveló que no hubo efecto del SR141716A sobre el total de cocaína consumida.

No se encontró efecto del antagonista del receptor CB1 sobre la sensibilización de la conducta inducida por la cocaína. Para verificar estos resultados y agregar más información, se realizó otro experimento con tres dosis diferentes de cocaína. En éste no se utilizó el SR141716A. Se observó una sensibilización de la conducta inducida por cocaína que era dependiente de la dosis.

Otros análisis revelaron que no hubo efecto significativo del SR141716A en coadministración con la cocaína sobre la respuesta locomotora de los ratones.

El SR141716A no afectó la administración de cocaína en los ratones libres de droga, mostrando que el receptor CB1 no está involucrado en el reforzamiento de la cocaína. Se concluyó que ni la administración de cocaína en ratones previamente libres de droga, ni la sensibilización de la conducta inducida por cocaína fue afectada por la coadministración del antagonista selectivo del CB1, el SR141716A. La información obtenida sugiere que la actividad del receptor del CB1 no es requerida para el reforzamiento inducido por la cocaína, o para la sensibilización de los efectos estimulantes locomotores de la cocaína. Estos hallazgos avalan un estudio previo en el cual se describe una sensibilización de la cocaína normal, o sea no alterada, en ratones con antagonistas del receptor CB1.

La respuesta a los depresores del sistema nervioso, como los opiáceos o el alcohol, puede estar influida por la actividad de los receptores CB1, no así en el caso de los psicoestimulantes. Por ejemplo en estudios realizados en ratones con antagonistas del receptor CB1, se observó que disminuía la autoadministración del opiáceo por parte de los ratones. También en estudios donde se evaluaba la recompensa inducida por el alcohol en ratones, al administrarles a éstos el SR141716A se disminuían estos efectos de búsqueda de recompensa mediada por la ingesta de alcohol.

Este estudio demostró que los cannabinoides endógenos no están relacionados con el reforzamiento inducido por la cocaína o las anfetaminas, ni tampoco en el desarrollo de la sensibilización conductual inducida por la primera. En tanto, los depresores del sistema nervioso como los opioides o el alcohol sí demostraron ser sensibles a ser modulados por los cannabinoides.

## 15 - Identifican Predictores de la Respuesta a la Terapia del Primer Episodio de Esquizofrenia

Perkins DO, Lieberman JA, Gu H y colaboradores

*British Journal of Psychiatry* 185:18-24, Jul 2004

La esquizofrenia es un trastorno heterogéneo con evolución favorable en algunos pacientes y deteriorante en otros. Un tratamiento antipsicótico temprano podría incrementar la probabilidad de una buena respuesta clínica. Los autores evaluaron cómo influyen la duración de la psicosis sin tratamiento (DPST), la edad de comienzo de la enfermedad y el funcionamiento premórbido para estimar los síntomas de remisión, el cambio en la gravedad psicopatológica y el funcionamiento social y laboral.

Los datos para este estudio se obtuvieron a partir de un ensayo de dos años de duración, aleatorizado, a doble ciego, para comparar la eficacia y seguridad entre la olanzapina y el haloperidol, en pacientes que experimentaron un primer episodio de esquizofrenia, de trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo, de acuerdo con los criterios del DSM-IV. La DPST y el funcionamiento premórbido fueron comparados prospectivamente con la respuesta clínica a la olanzapina y al haloperidol. De los 263 pacientes aleatorizados se analizaron 191. De éstos, 115 (60%) interrumpieron el tratamiento antes de completar un año de terapia. Los pacientes con trastorno esquizofreniforme tenían un DPST más corta que los pacientes con esquizofrenia o con trastorno esquizoafectivo. El mejor funcionamiento premórbido y la DPST más corta se asociaron con buena respuesta clínica, incluyendo mejoramiento en la psicopatología general y la sintomatología negativa. Hubo mejoría significativa en la sintomatología positiva asociada con mejor funcionamiento premórbido. El funcionamiento premórbido fue la única variable significativamente asociada con los resultados en el desempeño social y profesional. También se registraron asociaciones significativas entre mejor funcionamiento premórbido, menor DPST y menor tiempo de remisión.

La menor DPST y el buen funcionamiento premórbido están asociados con un tiempo de remisión más corto. El buen funcionamiento premórbido y la menor DPST también se asocian con la respuesta clínica a la medicación antipsicótica del primer episodio psicótico. El tratamiento antipsicótico temprano se asocia con mejores resultados en el primer episodio de esquizofrenia. El mal funcionamiento premórbido podría indicar un subtipo de enfermedad que probablemente responda menos al tratamiento antipsicótico independientemente en que momento sea instituido.

## 16 - Describen la Fisiopatología de los Síntomas Físicos Dolorosos en la Depresión

Stalh S

*Journal of Clinical Psychiatry* 63(5):382-383, May 2002

La sección *Brainstorms* de *The Journal of Clinical Psychiatry* exploró la fisiopatología y el tratamiento de los síntomas físicos dolorosos, y de los de tipo emocional y vegetativos de la depresión.

Los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico tienen sus cuerpos celulares más importantes en un área pequeña del tronco encefálico que sirve como centro de comando de cada uno. Desde estos centros, se proyectan axones a todo el cerebro a través de vías específicas. Los cuerpos celulares serotoninérgicos se localizan en el rafe del meséncéfalo y sus axones se proyectan a la corteza frontal, donde pueden ejercer importantes funciones reguladoras del estado de ánimo; a los ganglios basales, donde pueden regular los movimientos; y al sistema límbico, donde pueden modular las emociones y, en particular, la ansiedad. Las proyecciones serotoninérgicas también llegan al hipotálamo, donde pueden

regular la alimentación, apetito y peso, así como el impulso sexual y el placer, y se proyectan a los centros del sueño, donde regulan el ciclo sueño-vigilia. Los cuerpos celulares noradrenérgicos se localizan en el *locus coeruleus*. Algunas vías noradrenérgicas se proyectan a las mismas regiones cerebrales que las vías serotoninérgicas. Además, una proyección noradrenérgica única a la corteza frontal regula la cognición y la atención, y otra proyección al cerebelo puede regular los movimientos motores.

Desde hace tiempo se han postulado deficiencias en la actividad de determinadas vías serotoninérgicas y noradrenérgicas para explicar los síntomas emocionales que acompañan a la depresión. Por lo tanto, el estado de ánimo depresivo, así como los problemas de concentración, pueden estar vinculados con el funcionamiento deficiente de las proyecciones monoaminérgicas a la corteza frontal; y los síntomas emocionales, como sentimientos de culpa y pensamientos de muerte o suicidio, pueden estar relacionados con proyecciones a la región límbica. Los síntomas vegetativos como los cambios en el apetito o peso, anhedonia y trastornos del sueño, pueden estar asociados con disfunción del hipotálamo o de los centros del sueño. Todos los fármacos que aumentan la serotonina, noradrenalina o ambas, pueden mejorar los síntomas emocionales y vegetativos de la depresión.

Normalmente, las sensaciones asociadas con el funcionamiento rutinario del organismo, como la digestión y las aferencias al sistema musculoesquelético, son suprimidas de la conciencia, de manera que se pueda prestar atención a fenómenos externos más importantes. Está comprobado que, adicionalmente a sus acciones sobre la esfera emocional, las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas descendentes ayudan a inhibir este tipo de aferencias. No obstante, cuando estos sistemas monoaminérgicos no funcionan adecuadamente, la inhibición deficiente de las vías espinales descendentes puede hacer que las aferencias sensitivas rutinarias se interpreten como síntomas molestos, o incluso dolorosos.

## 17 - Importancia Terapéutica de la Frecuencia Simultánea de Alteraciones de la Personalidad

Brieger P

Directions in Psychiatry 24(1):21-29, 2004

Las interacciones entre la personalidad y los trastornos afectivos son complejas. La personalidad "patológica" puede representar un factor de predisposición para una alteración afectiva. Asimismo, los pacientes con trastorno de la personalidad (TP) que presentan un episodio de depresión mayor, tienden a tener un curso más desfavorable. Por su parte, la personalidad y los TP pueden ser epifenómenos o consecuencia de trastornos afectivos. Los cambios de la personalidad, en el curso de las enfermedades afectivas, ocurren con mayor frecuencia que lo que habitualmente se asume. La evolución longitudinal de los trastornos afectivos recurrentes es crónica y las manifestaciones subsindrómicas pueden observarse durante largos periodos de tiempo. El *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Illness* (DSM) establece criterios específicos para 10 TP que se agrupan en 3 categorías: A (excéntrica que incluye entre otras la personalidad paranoide y esquizoide); B (dramática que abarca la personalidad antisocial, histriónica, narcisista) y C (temerosa, dependiente y obsesiva-compulsiva).

El diagnóstico de TP se establece cuando el patrón anormal es estable y de suficiente duración; su inicio debe referirse al menos a la adolescencia o a los primeros años de la edad adulta. Otro problema diagnóstico importante es la superposición habitual entre los trastornos afectivos y los TP. Sin embargo, en la identificación de TP, el DSM-IV requiere la presencia de síntomas en 2 o más de 4 áreas: cognitiva, afectiva, funcionamiento interpersonal y control de impulsos. Debido a que la mayoría de los síntomas de los trastornos afectivos también pertenecen a estas 4 áreas no sorprende que

exista una considerable superposición entre ambas entidades.

Un amplio estudio epidemiológico realizado en Noruega encontró una prevalencia de cualquier forma de TP del 13.4%. La categoría C fue más común que la B o la A. También se registraron diferencias regionales considerables.

No existen dudas de que los pacientes con depresión presentan más frecuentemente TP que la población general. No obstante, la incidencia precisa no se conoce con exactitud. Algunos hallazgos merecen atención especial. En primer lugar se constató que en pacientes ambulatorios con depresión, la incidencia de TP es mayor que en aquellos internados. En segundo lugar, el TP parece asociarse más a menudo con trastorno distímico que con un episodio depresivo mayor. Los estudios al respecto sugieren un espectro que va desde la depresión leve, neurótica, no melancólica con mayor patología de la personalidad hasta otro polo, de depresión endógena, más grave, melancólica y con menos patología de la personalidad. Sin embargo, no existe una distinción clara entre ambos extremos y las dos formas de depresión se asocian frecuentemente con TP.

Dos estudios revelaron que los TP ocurren menos comúnmente en pacientes con trastorno afectivo bipolar en comparación con enfermos con depresión unipolar. Esta diferencia se explica básicamente por el hecho de que los pacientes con depresión unipolar tienen más a menudo TP categoría C en comparación con los enfermos con trastorno afectivo bipolar. Desde el punto de vista práctico, señala el autor, es importante que el profesional tenga en cuenta la posibilidad de que un mismo paciente puede padecer múltiples TP, ya que este hecho tiene consecuencias pronósticas y terapéuticas importantes.

Varios estudios sugieren que los TP ejercen una influencia negativa sobre la evolución de los trastornos afectivos. Tal vez, las consecuencias menos notorias se observen en pacientes con depresión. Sin embargo, parece muy simplista asumir que todos los TP tienen el mismo efecto sobre la evolución y pronóstico de los trastornos afectivos. Desde una perspectiva diagnóstica, cabría la distinción entre patologías de eje I y eje II. Empero, este hecho podría carecer de una base racional y originaría problemas teóricos. En este contexto, agrega el especialista, la idea de "temperamento" puede ser de ayuda. Un grupo postuló la existencia de 5 temperamentos que podrían interactuar con los trastornos afectivos: depresivo, hipertímico, ciclotímico, irritable y ansioso-fóbico; todos ellos disposiciones persistentes a lo largo de la vida. Algunos TP establecidos en el DSM-IV tienen relaciones más cercanas con los trastornos afectivos que otros. Por ejemplo, ciertos hallazgos que se agrupan en la categoría B –particularmente el rasgo histriónico y narcisista– se asocian más con los trastornos afectivos mientras que el TP C –dependiente– se encuentra más frecuentemente relacionado con la depresión unipolar.

En comparación con la población general, los TP se observan más a menudo en pacientes con patologías afectivas. Las formas leves o crónicas de depresión se acompañan de mayores índices de TP en comparación con las formas graves de depresión unipolar o de trastorno afectivo bipolar. En conjunto, se estima que la mitad de los enfermos internados con depresión, las dos terceras partes de los pacientes ambulatorios con depresión y el 40% al 45% de los sujetos con trastornos afectivos bipolares reúnen criterios de TP.

Los sujetos con depresión unipolar tienen por lo general TP tipo C, especialmente dependiente mientras que los enfermos con trastornos afectivos bipolares suelen presentar al mismo tiempo TP de categoría B, esencialmente subtipo histriónica o narcisista. Además, muchos o incluso la mayoría de los pacientes con trastornos afectivos y TP presentan criterios de más de un TP.

En conjunto, la evidencia sugiere que los enfermos con trastornos afectivos y TP tienen una evolución más desfavorable respecto de los sujetos con alteración afectiva sin TP. Aun así, no todos los TP ejercerían el mismo efecto negativo. Por ejemplo, en pacientes con depresión, los TP categorías A y B tienen consecuencias más deletéreas que el TP tipo C. Más aun, la eficacia del tratamiento sería inferior en pacientes con trastorno afectivo y TP en comparación con enfermos sin TP.

Debe reconocerse que la patología de la personalidad es muy prevalente en pacientes con alteración afectiva. Los TP deberían

evaluarse con herramientas estandarizadas, por ejemplo el DSM-IV o los criterios del ICD-10. A su vez, la patología de la personalidad debe comprenderse en el contexto de un trastorno afectivo, por ejemplo integrada a la depresión o a patología bipolar. Así, el tratamiento eficaz del trastorno afectivo también se reflejaría en el TP. Cabe destacar, sin embargo, que el trastorno afectivo y el TP son más difíciles de tratar ya que la adhesión a la terapia suele ser menor, especialmente en individuos con TP categorías A y B. Hoy en día se acepta el papel de la psicoterapia tanto en depresión como en los trastornos afectivos pero el TP afecta el proceso terapéutico. Por ende, cuando se planea un programa de tratamiento, la patología de la personalidad debe ser valorada e integrada. Por su parte, la evidencia en relación con el pronóstico adverso inferido por los TP sobre los trastornos afectivos aún no es convincente. Por lo tanto, los TP no deben considerarse de antemano un impedimento para intentar alcanzar una buena respuesta al tratamiento, concluye el experto.

## 18 - Actividad de la Monoaminoxidasa Plaquetaria y Correlatos Psicométricos en Delinquentes Violentos de Sexo Masculino

Skondras M, Markianos M, Botsis A y colaboradores

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience  
254(6):380-386, Dic 2004

La baja actividad de la monoaminoxidasa plaquetaria (MAOP) ha sido vinculada con rasgos de la personalidad como impulsividad, búsqueda de sensaciones, evitación de la monotonía y mayor morbilidad psiquiátrica, que predispondrían a conductas violentas y a mayor riesgo de actos antisociales y criminales. Dado que la MAO es la principal enzima que cataboliza a la adrenalina, dopamina y serotonina, podría arriesgarse la hipótesis de que la baja actividad de la MAO podría estar relacionada con un desequilibrio en estos sistemas de neurotransmisores que regulan la agresividad. Las plaquetas sólo contienen la forma B de la enzima (MAOB), forma estrechamente vinculada con la serotonina. Además, la actividad de la enzima plaquetaria está correlacionada con la actividad de la MAOB cerebral. El inadecuado control de los impulsos y la tendencia a conductas agresivas y suicidas caracterizan a quienes cometen actos violentos. En la presente experiencia, los autores determinaron las diferencias –en la actividad de la MAO plaquetaria– entre homicidas y presos que cometieron otros actos violentos, y evaluaron posibles correlaciones entre la actividad de la enzima con las medidas psicológicas.

La muestra incluyó a 87 delinquentes de sexo masculino acusados de homicidio, agresión o robo. El estudio fue diseñado para vincular una variable biológica con la información psicométrica como control de impulsos, riesgo de suicidio e intensidad de la conducta agresiva, independientemente del diagnóstico psiquiátrico. Para la evaluación general de la sintomatología psiquiátrica, los autores utilizaron el cuestionario de síntomas de Hopkins (SCL-90) en el que los sujetos informan la frecuencia de los síntomas en la última semana, con subescalas de somatización, depresión, ansiedad, síntomas obsesivos-compulsivos, hostilidad, ansiedad fóbica, ideas paranoicas, psicoticismo y sensibilidad interpersonal. Dada la posible influencia del confinamiento en las variables biológicas y psicológicas, se utilizaron 2 grupos de control, uno con personal carcelario (29 sujetos) y otro con individuos sanos no encarcelados (25 personas). En total, 37 presos estaban bajo tratamiento con tranquilizantes, antidepresivos o ambos, o neurolépticos para controlar su conducta. Además, hubo 27 intentos de suicidio durante el encarcelamiento. Debido a que el tabaquismo está asociado con menor actividad de la enzima, los autores controlaron las diferencias en subgrupos de fumadores y no fumadores, en los grupos de casos y controles, dividiendo a los fumadores de acuerdo al consumo diario de cigarrillos. Los autores compararon la actividad enzimática del grupo

de delinquentes y de los subgrupos de homicidas y detenidos por otros actos violentos con la de los controles. El mismo análisis se llevó a cabo con la información psicométrica de los grupos. Por último, se determinaron las correlaciones de la información psicométrica con la actividad de la MAO.

La actividad enzimática y los puntajes psicométricos de los 2 grupos de control fueron similares. Los autores no comprobaron correlación entre la edad y la actividad de la MAO. El análisis estadístico que incluyó como variable dependiente a la actividad de la MAO y como variables independientes al tabaquismo, actos violentos, antecedentes de suicidio o de consumo de heroína reveló que ninguna de las últimas afectó la actividad de la enzima. Por otra parte, el grupo que llevó a cabo actos violentos (excepto homicidio) presentó los mayores puntajes en el SCL-90. Cabe destacar que en este grupo, la cantidad de cigarrillos fumados diariamente se correlacionó con los puntajes de las subescalas del SCL-90, con excepción del puntaje de hostilidad. La diferencia en las actividades plaquetarias entre delinquentes y controles fue importante, siendo 14% inferior en los primeros, sin influencia del tabaquismo en los resultados. No se detectaron diferencias en las actividades enzimáticas entre el subgrupo de homicidas y el otro subgrupo. Las actividades de la MAO no se correlacionaron con los puntajes de la PFAVS y la SRS en delinquentes y controles. Sí se observó una correlación negativa marginal sólo entre los homicidas en el puntaje PFAVS. Los presos que no cometieron homicidio presentaron puntajes notablemente mayores en las subescalas de depresión, síntomas obsesivos-compulsivos, hostilidad y ansiedad del SCL-90, mientras que los homicidas evidenciaron puntajes superiores en la subescala de ansiedad fóbica. Por último, no se observaron diferencias entre los subgrupos en las otras subescalas del SCL-90.

La menor actividad de la MAO detectada en el grupo de criminales evaluado concuerda con hallazgos anteriores, y no estaría relacionada con el consumo de cigarrillos. Los presentes resultados no coinciden con la noción de que el tabaquismo explicaría la asociación entre la actividad de la MAO y rasgos de la personalidad y sustenta lo opuesto, que las diferencias entre fumadores y no fumadores deberían ser atribuidas a rasgos de la personalidad y conductas que están vinculadas con el consumo de cigarrillos.

## 19 - Evaluación de la Toxicidad de la Lamotrigina Informada a los Centros Toxicológicos

Lofton AL y Klein-Schwartz W

Annals of Pharmacotherapy 38(11):1811-1815, Nov 2004

La lamotrigina es una droga antiepiléptica indicada para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y para las parciales en los adultos. En los niños, es efectiva para el manejo de las convulsiones parciales, las crisis de ausencia y el síndrome de Lennox-Gastaut. La dosis diaria habitual para los adultos es de entre 100 y 500 mg, administrada en 1 o 2 tomas. Las personas que reciben simultáneamente drogas que inducen el sistema enzimático del citocromo CYP450 requieren dosis más elevadas.

La lamotrigina bloquea la liberación de glutamato y disminuye la neurotransmisión mediada por canales de sodio. En consecuencia, el mecanismo de acción es similar al de la fenitoína.

Los efectos adversos más frecuentes se producen a nivel neurológico, gastrointestinal y dermatológico. La erupción cutánea ocurre en hasta el 10% de los pacientes y por lo general es la causa de suspensión de la droga. Otros efectos adversos frecuentes son náuseas, vómitos, visión borrosa y somnolencia. Sin embargo, cuando se administra como monoterapia, causa menos somnolencia que la carbamazepina y menos ataxia que la fenitoína.



Aunque los efectos adversos están bien documentados, la información que describe los efectos clínicos asociados con la sobredosis de lamotrigina se hallan limitados a los informes de casos. Los autores formularon la hipótesis de que los efectos clínicos de esta sobredosis serían iguales a los observados con otros anticonvulsivos como la fenitoína, debido a su semejanza en relación con el mecanismo de acción; de esta manera, realizaron un estudio retrospectivo que empleó datos del Sistema de Vigilancia a la Exposición a Tóxicos (*Toxic Exposure Surveillance System*, TESS) de la *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) para evaluar la epidemiología y toxicidad de la exposición a sobredosis de lamotrigina.

La AAPCC recolecta información de cada uno de los llamados realizados a los centros toxicológicos de los Estados Unidos, e incluye los datos demográficos de los pacientes, efectos tóxicos, tratamientos implementados y resultados médicos.

La búsqueda retrospectiva halló 493 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. La mayoría de las exposiciones (40.2%) ocurrió en adultos de entre 20 y 59 años, seguida por 173 casos que fueron detectados en niños con una edad igual o menor de 4 años. Las exposiciones agudas (ya sea únicas, repetidas o continuas por un período igual o menor de 8 horas) fueron las más frecuentes y representaron el 69.2% de los casos. Se hallaron 126 exposiciones agudas crónicas (es decir, exposición única precedida por una repetida, continua o intermitente por más de 8 horas), y 14 crónicas. Sobre el total, el 55.6% ocurrió en mujeres.

La razón primaria para la exposición en niños menores de 4 años fue la no intencional/general (91.2% de los casos); en el grupo etario de entre 20 y 59 años, la razón primaria fue intencional o sospecha de suicidio (52.0%). El error terapéutico fue la causa más frecuente para la exposición en los niños de entre 5 y 9 años, y entre los de 10 y 14 años (59.5% y 43.5%, respectivamente). Los centros de atención fueron los sitios que con mayor frecuencia manejaron a los pacientes con sobredosis (68.0% del total).

Doscientos cincuenta y siete casos (52.1%) no experimentaron efectos adversos tóxicos al estar expuestos a lamotrigina. Los efectos clínicos más informados en pacientes sintomáticos fueron somnolencia/letargia, vómitos, náuseas y ataxia. No se informaron fallecimientos; en 150 pacientes el resultado médico fue codificado como menor, fue moderado en 73 y grave en 13.

Dos de los casos graves ocurrieron en niños de 3 y 4 años; uno había ingerido una cantidad desconocida de la droga y presentó vómitos y convulsiones múltiples, mientras que en el otro se informó una ingesta de 500 mg pero los efectos clínicos no fueron registrados en la base de datos TESS. Los otros 11 pacientes tuvieron edades comprendidas entre 18 y 47 años: en 5 hubo disponibilidad de la dosis ingerida, que varió entre 400 y 22 500 mg. Ocho casos presentaron convulsiones secundarias a una ingesta aguda, lo que sugirió que la lamotrigina no era la medicación de estos pacientes y que las convulsiones fueron el resultado de la sobredosis. El tratamiento administrado para estos casos incluyó el lavado gástrico, carbón activado e intubación, con apoyo ventilatorio o no.

La mayoría (314 pacientes) fue tratada con descontaminación gastrointestinal (carbón activado en dosis únicas o múltiples, lavados, catárticos o ipecacuana). Medidas adicionales de tratamiento incluyeron la hidratación intravenosa, empleo de benzodiazepinas, anticonvulsivos e intubación.

El análisis retrospectivo de los datos de centros toxicológicos estadounidenses de 493 casos de sobredosis de lamotrigina entre 2000 y 2001 reveló que el 35% de las exposiciones ocurrieron en niños de cuatro años o menores; ésta fue la categoría de edades más bajas que sufrió la mayor cantidad de sobredosis. Este hallazgo es coherente con el fenómeno de llevarse las cosas de la mano hacia la boca como forma de exploración, habitual para la edad. El hecho de haberse informado más casos en mujeres puede explicarse a partir de estudios epidemiológicos en los cuales se observó que las mujeres son más propensas al intento de suicidio a través de métodos no violentos. La mayoría de los pacientes no sufrieron toxicidad asociada con la sobredosis de lamotrigina. Los síntomas más frecuentes asociados con ésta fueron la somnolencia/letargia, vómitos, náuseas y ataxia. Los efectos adversos graves, como

convulsiones, coma y depresión respiratoria, fueron informados raramente, ya que se presentaron en el 0.6% al 1.2% de los casos. Estos datos apoyan la hipótesis de que la lamotrigina presenta un cuadro clínico similar al de otros anticonvulsivos, como la fenitoína.

Los investigadores señalan que este estudio está limitado por su diseño retrospectivo, ya que el informe voluntario de casos a los centros de toxicología genera sesgos, por la falta de datos acerca de las dosis y las concentraciones séricas de la droga y por la incapacidad para establecer una dosis en mg/kg en los niños expuestos.

A pesar de estas limitaciones los datos demuestran, comentan los autores, que los facultativos deben esperar somnolencia, vómitos, náuseas y ataxia en adultos o en niños como síntomas de toxicidad clínica por sobredosis de lamotrigina. Aunque el coma, las convulsiones, las alteraciones en el ritmo cardíaco o la depresión respiratoria son raros, pueden estar presentes. El tratamiento incluye la descontaminación gastrointestinal, medidas de sostén y observación para detectar eventos adversos serios.

## 20 - Comparación entre Pacientes con Trastorno Bipolar I Cicladores Rápidos y No Cicladores Rápidos en la Terapia con Olanzapina

Vieta E, Calabrese J, Hennen J y colaboradores

*Journal of Clinical Psychiatry* 65(10):1420-1428, Oct 2004

El ciclado rápido en el trastorno bipolar (maniaco-depresivo), que comprende 4 episodios recurrentes como mínimo de enfermedad aguda en un año, fue definido por primera vez en 1974.

Recientemente se analizaron las características de los pacientes cicladores rápidos (CR) y de sus respuestas al tratamiento. La prevalencia de ciclado rápido en sujetos con trastorno bipolar varía entre el 12% y 24%, y el riesgo es mayor en los individuos bipolares II, mujeres y jóvenes. La evidencia indica que el fenómeno está asociado con respuestas terapéuticas inferiores frente a las opciones terapéuticas disponibles. Dos estudios recientes evaluaron la eficacia de la olanzapina en el tratamiento de la manía aguda en sujetos CR y no CR. Los autores analizaron parte de los datos de estas experiencias que les permitió comparar las características clínicas y los resultados terapéuticos en una importante población de estudio.

El ciclado rápido fue definido según los criterios del DSM-IV como 4 episodios anímicos o más en el lapso de 12 meses. La muestra incluyó a 254 sujetos con trastorno bipolar I que presentaron al inicio episodios maníacos agudos o mixtos que requirieron la hospitalización y que fueron asignados a 3 o 4 semanas de monoterapia con olanzapina o placebo. De este grupo, 113 pacientes fueron elegidos para continuar el tratamiento con olanzapina por hasta 12 meses, con suplementación de litio o de fluoxetina. Las evaluaciones clínicas se llevaron a cabo semanalmente en los 2 ensayos, mientras que en el estudio de extensión con olanzapina se realizaron cada 2 semanas durante 3 meses y mensualmente por un año. Los autores incluyeron los análisis basados en las variaciones en los puntajes de la Escala de Clasificación de Manía de Young (YMRS, por sus siglas en inglés), el porcentaje de sujetos que mejoró los puntajes en un 50% como mínimo y la latencia de esta mejoría. Los criterios de la remisión sintomática inicial y de la recuperación clínica sostenida se basaron en los puntajes YMRS, de la Escala de Clasificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D, por sus siglas en inglés) y de las Impresiones Clínicas Globales para el trastorno bipolar (CGI-BP, por sus siglas en inglés). Según estos criterios, la remisión sintomática inicial fue definida por puntajes de YMRS  $\leq 7$  (irritabilidad, características del habla, contenido y conducta agresiva  $\leq 2$  y el resto de los ítem  $\leq 1$ ), HAM-D  $\leq 7$  y CGI-BP  $\leq 2$ . La recuperación clínica sostenida fue definida como la remisión estricta sostenida por 8 semanas como mínimo. El tiempo transcurrido hasta la aparición de eventos durante el tratamiento con olanzapina se evaluó como las semanas transcurridas desde el inicio de la terapia. Las recidivas o recurrencia

de enfermedad afectiva fueron definidas operacionalmente para la manía nueva por puntajes de YMRS  $\geq 20$  después de un puntaje anterior  $\leq 10$ , para la depresión por puntajes de HAM-D  $\geq 15$  con un puntaje anterior  $\leq 8$ , para un estado mixto por puntajes de YMRS  $\geq 20$  y de HAM-D  $\geq 15$  después de puntajes previos de  $\leq 10$  y  $\leq 8$ , respectivamente, y para hipomanía por puntajes YMRS de 15 a 19 con un puntaje previo  $\leq 10$ .

La muestra incluyó a 90 sujetos CR y a 164 pacientes no CR. Los primeros se caracterizaron por menor edad, más episodios de enfermedad, menor presencia de rasgos psicóticos, historia de toxicomanías, antecedentes familiares de trastorno bipolar y hospitalizaciones más frecuentes. Sin embargo, ambos grupos presentaron semejanzas en las medidas de patologías asociadas psiquiátricas y médicas. Los pacientes de los 2 grupos tendieron a presentarse en estados maniacos o puros al momento de la experiencia. Las clasificaciones de los síntomas maniacos y depresivos revelaron diferencias moderadas entre los 2 grupos que comprendieron menores puntajes YMRS y mayores puntajes HAM-D en los pacientes CR. Después del tratamiento con droga activa o placebo, las mejorías iniciales en el YMRS fueron similares en los sujetos CR y no CR, aunque la proporción de individuos con mejoría  $\geq 50\%$  en los puntajes YMRS fue mayor en los primeros que en los últimos (63.5% y 49.1%, respectivamente). Asimismo, los sujetos CR alcanzaron esta mejoría antes que los otros pacientes. La olanzapina fue eficaz en ambos grupos, aunque los rasgos psicóticos fueron más frecuentes en los individuos no CR. Por otra parte, pocas personas lograron remisión sintomática inicial dentro de las 3 semanas de tratamiento enmascarado, con valores del 16.5% en el grupo de CR y del 23% en el resto de la muestra. El 34.5% de los pacientes que continuó el tratamiento con olanzapina correspondió a CR. La dosis promedio total de fármaco ascendió a 12.4 mg después de 27.8 semanas de tratamiento. El 94.9% de los sujetos CR y el 83.8% de los no CR experimentaron mejoría  $\geq 50\%$  en el puntaje YMRS durante el tratamiento. Por otra parte, el 69.9% del grupo experimentó remisión sintomática inicial, siendo mayor la proporción en el caso de los pacientes no CR (52.5%) en comparación con los otros (36.6%). El 39.2% del grupo no CR y el 28.2% de los individuos CR alcanzaron la recuperación clínica sostenida durante el estudio abierto, con tiempos medios de 8 y 12 semanas, respectivamente. Por otra parte, el 12.4% de los pacientes del estudio abierto recibió fluoxetina y al 14.2% se le administró litio. La fluoxetina se utilizó con una frecuencia 4.7 veces superior en los sujetos CR, mientras que el litio fue administrado sólo a individuos no CR. Quienes recibieron fluoxetina tendieron a experimentar episodios depresivos con mayor frecuencia, indicativo de que el surgimiento de la depresión condujo a la adición del antidepresivo. La tasa de recuperación clínica sostenida fue 2.4 veces superior en los sujetos que recibieron fluoxetina. Por otra parte, los individuos tratados con olanzapina experimentaron 98 episodios nuevos en el lapso de 12 meses, 56 en 39 sujetos CR y 42 en 74 pacientes no CR, con una incidencia relativa de 20 episodios depresivos nuevos en los 39 pacientes CR (51.3%) y 11 episodios en los 74 individuos no CR (14.9%). El 23.9% del grupo tratado con olanzapina debió ser internado. Las tasas de internación fueron superiores en los sujetos CR (38.5%) en comparación con los otros (16.2%). Los intentos de suicidio también fueron más frecuentes entre los primeros. Por último, el 40.2% de la población experimentó algún efecto adverso intenso, siendo más común en los pacientes CR (56.5%) que en los no CR (31.7%). La mayoría de las reacciones adversas comprendieron mareos, aumento del apetito o del peso, sedación excesiva o disminución del interés sexual.

La presente experiencia reveló que los individuos con trastorno bipolar cicladores rápidos respondieron en forma más favorable y rápida al tratamiento breve con olanzapina que los sujetos no CR. En contraste, en el largo plazo, los resultados clínicos fueron menos favorables en los primeros, quienes experimentaron menores tasas de remisión sostenida y tasas superiores de empeoramiento clínico, reinternaciones e intentos de suicidio. Esta notable diferencia entre las terapias breves y prolongadas sugiere que la evaluación basada en la mejoría de los puntajes de manía puede ser falaz. Si bien los individuos CR suelen salir de la manía con mayor rapidez que los otros pacientes, también tienden a virar más rápido hacia la depresión u otra entidad durante el seguimiento. Las características

de los pacientes CR requieren que la evaluación de este subgrupo en futuros trabajos cuente con herramientas de profundidad superior a la proporcionada por la mejoría en el corto plazo en los puntajes de manía. A pesar de su potencial para complicar el diseño y la interpretación de los estudios terapéuticos experimentales, los pacientes CR requieren mayores esfuerzos para definir las terapias de mantenimiento óptimas que permitan minimizar los elevados niveles de morbilidad en el largo plazo, finalizan los autores.

## 21 - Diferencias Cerebrales Estructurales Demostradas por Morfometría de Vóxeles

*Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S y colaboradores*

**European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience** 254(6):406-414, Dic 2004

La morfometría cerebral basada en la región volumétrica cuantitativa de interés proporcionó pruebas importantes de que la esquizofrenia está asociada con anomalías de la estructura cerebral y permitió profundizar en el conocimiento de la neurobiología de la entidad. La morfometría basada en vóxeles (MBV), que permite la comparación de la estructura cerebral, demostró el compromiso de las regiones frontal, temporal y límbica en los pacientes con esquizofrenia. Los sujetos con características esquizotípicas comparten ciertas similitudes con quienes padecen esquizofrenia en términos de genética y neurobiología, que podrían ser esenciales en la patogénesis de la enfermedad y estar asociadas con la vulnerabilidad a la esquizofrenia. Los individuos esquizotípicos presentan anomalías cerebrales similares a las de aquellos con esquizofrenia, si bien en los primeros son de menor grado y respetan algunas regiones cerebrales. Sin embargo, todavía no se estableció la magnitud de estos cambios en los pacientes esquizotípicos. En la presente experiencia, los autores llevaron a cabo un análisis de la MBV para detectar diferencias estructurales entre la esquizofrenia establecida y el trastorno esquizotípico, con el objetivo de conocer las características morfológicas asociadas con la vulnerabilidad y la patología de la esquizofrenia.

La muestra comprendió a 2 grupos de 25 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y de trastorno esquizotípico. Los síntomas experimentados en el mes previo al estudio fueron valorados mediante la Escala para la Evaluación de los Síntomas Positivos, la Escala para la Evaluación de los Síntomas Negativos y la Escala de Clasificación Psiquiátrica Abreviada. Los resultados indicaron que los pacientes presentaron patología de leve a moderada con predominio relativo de los síntomas negativos. Por otra parte, el grupo control fue conformado por 50 voluntarios sanos en quienes se descartaron trastornos psiquiátricos en familiares en primer grado. Los sujetos fueron sometidos a resonancia magnética cerebral, con empleo de la secuencia de eco de gradiente tridimensional para el análisis de volumen. El primer paso en la evaluación de las imágenes comprendió la normalización espacial. Posteriormente las imágenes normalizadas fueron separadas en materia gris y blanca, líquido cefalorraquídeo y otros compartimientos. Los segmentos de materia gris espacialmente normalizados fueron suavizados y cada vóxel de estas imágenes contuvo la concentración promedio de la materia gris de los vóxeles circundantes. Las comparaciones se efectuaron entre los grupos de casos, y entre éstos y los controles, evaluando las regiones de más o menos materia gris entre los 2 grupos diagnósticos.

Los resultados demostraron que, comparados con los controles, los sujetos con esquizofrenia presentaron una reducción importante de la concentración de materia gris en la corteza frontal media bilateral, incluyendo la corteza cingulada anterior, la circunvolución frontal inferior, la región temporal media y la región septal. El contenido de materia gris también fue menor en la circunvolución frontal media izquierda, la corteza orbitofrontal, la insula izquierda y la circunvolución temporal superior en los sujetos con esquizofrenia. Los autores también comprobaron un aumento importante en la

concentración de materia gris del ganglio basal izquierdo. En comparación con los controles, los individuos con trastorno esquizotípico presentaron menos materia gris, con mayor reducción que los pacientes con esquizofrenia en más regiones cerebrales seleccionadas ubicadas en el hemisferio izquierdo (circunvolución frontal inferior, ínsula, parte anterior de la circunvolución temporal superior y la región temporal media). Fue notable la reducción de la materia gris de varias regiones frontales, especialmente en las regiones frontal media y orbitofrontal sólo en los sujetos con esquizofrenia. La comparación directa entre los 2 grupos de casos reveló una diferencia importante en la concentración de la materia gris orbitofrontal izquierda. Por último, la comparación de la materia gris entre pacientes tratados con neurolépticos típicos y atípicos no reveló diferencias importantes. Se demostró que los pacientes esquizofrénicos presentan reducción de la materia gris en las regiones frontal media, frontal inferior, temporal media, temporal superior, septal, orbitofrontal izquierda e ínsula izquierda, con aumento de la materia gris en el ganglio basal izquierdo. Los individuos con trastorno esquizotípico evidencian disminución de la materia gris en las regiones frontal inferior izquierda, temporal superior, temporal media y en la ínsula izquierda. La magnitud de la patología en las regiones temporales medias y en la circunvolución temporal superior, sería responsable del grado de vulnerabilidad a la esquizofrenia, mientras que el progreso de la patología temporal media podría contribuir a la transición a la psicosis. Los presentes hallazgos requieren replicación en estudios con una muestra más importante, que consideren las diferencias de sexo y que incluyan mediciones antes y después del inicio de la esquizofrenia.

## 22 - Comprueban la Eficacia de la Duloxetine en el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH y Ferguson MB

*Journal of Clinical Psychiatry* 64(10):1237-1244, Oct 2003

El trastorno depresivo mayor (TDM) es la tercera enfermedad en orden de costos e incapacidad, es un trastorno crónico recurrente y las guías internacionales recomiendan su tratamiento a largo plazo. Se ha propuesto que la acción terapéutica combinada de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) induce un efecto clínico más energético en comparación con la acción sobre un solo sistema neuroquímico. La duloxetine es un inhibidor potente y relativamente equilibrado en la recaptación de 5-HT y NA. Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la duloxetine en el tratamiento a largo plazo en pacientes con TDM se llevó a cabo un estudio abierto, de 52 semanas de duración, que incorporó pacientes de 18 años en adelante con diagnóstico de TDM según el DSM-IV. Se utilizó duloxetine en 2 dosis iguales de 40 a 60 mg por día. Sólo se excluyeron las medicaciones con acción primaria sobre el sistema nervioso central.

Participaron 1 279 pacientes, alrededor de 42.2% de los cuales completaron el estudio de 52 semanas. Los eventos adversos que llevaron con más frecuencia a la suspensión del tratamiento fueron náuseas, somnolencia, vómitos, hipomanía, embarazo, mareos, insomnio e hipertensión. La mayoría de los cuales se presentaron en las primeras etapas del ensayo.

La eficacia clínica del tratamiento fue medida con diferentes escalas y las medias de las puntuaciones obtenidas en dichas escalas sugieren que muchos individuos alcanzaron la resolución completa de los síntomas. Las medias de los cambios de todos los parámetros de eficacia fueron muy significativas ( $p < 0.001$ ) en todos los períodos evaluados. Las probabilidades estimadas de respuesta (definida como mejoría del 50% en la puntuación total de la escala de Hamilton) en las semanas 6, 28 y 52 fueron del 62.9%, 84.3% y 89.1%, respectivamente. Las correspondientes probabilidades de remisión (definida como una puntuación total de la escala de Hamilton de hasta 7 puntos) fueron del 50.8%, 75.6% y 81.8%, respectivamente.

Las probabilidades estimadas de mejoría en la semana 1 fueron de 40.4% y 59.2%, según las escalas de Impresiones Clínicas Globales y la de Impresión Global del Paciente, respectivamente. Las probabilidades correspondientes fueron de 70.0% y 78.3% en la semana 2 y de 88.0% y 86.9% en la semana 6.

Los eventos adversos referidos por más del 10% de los pacientes fueron, náuseas, insomnio, cefalea, somnolencia, sequedad bucal, mareos, constipación, aumento de la sudoración, ansiedad, diarrea y cansancio, los cuales fueron de leves a moderados. Su incidencia fue más alta durante las primeras 8 semanas. Hubo baja incidencia de eventos adversos relacionados con la función sexual. Las medidas de los cambios de la presión arterial, el intervalo QT corregido y el peso corporal no fueron clínicamente significativas. Hubo baja incidencia de valores anormales de laboratorio determinados en orina y sangre durante todo el tratamiento. La incidencia de eventos adversos luego de la suspensión brusca del fármaco fue globalmente algo superior al 2%; mayormente mareos, ansiedad, náuseas, cefalea, insomnio e irritabilidad y cedieron en breve tiempo.

Diferentes estudios han establecido la eficacia de la duloxetine para el tratamiento agudo del TDM. En cuatro de estos estudios se observó que en la primera semana se detectaron diferencias significativas respecto del placebo en los síntomas emocionales de la depresión, los síntomas físicos y el bienestar global. En este estudio, la duloxetine en dosis de 80 a 120 mg por día fue eficaz, segura y bien tolerada durante el tratamiento a largo plazo de la depresión mayor.

## 23 - Transmisión Familiar de los Síntomas en la Esquizofrenia Familiar y Esporádica

Martin Reyes M, Mendoza Quiñónez R, Díaz de Villalvilla T y colaboradores

*Actas Españolas de Psiquiatría* 32(6):353-357, Nov 2004

Los resultados de estudios familiares, de adopción y de gemelos, han demostrado un componente genético en la etiología de la esquizofrenia. La identificación de las bases moleculares de esta enfermedad se ha convertido en un problema de difícil resolución, que radica solamente en que se trata de una enfermedad compleja desde el punto de vista genético, sino también en las dificultades del fenotipo a estudiar. Las dimensiones positiva y negativa medidas por las escalas de síntomas negativos y positivos (Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia, PANSS) han sido analizadas en varios estudios familiares, encontrándose como resultado que los pacientes esquizofrénicos con varios familiares afectados tienen una mayor magnitud de los síntomas negativos y una mayor resistencia al tratamiento. El objetivo de la investigación propuesta por los autores fue analizar si existen diferencias relacionadas con la presencia de estos síntomas en un estudio familiar empleando la estrategia familiar/espóradica.

Se estudiaron 601 sujetos, de los cuales 196 eran pacientes esquizofrénicos ambulatorios, en dos comunidades cubanas. Fueron entrevistados utilizando el sistema *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN) y para su diagnóstico se emplearon los criterios del DSM-IV. Además, se estudiaron 205 familiares de primer grado de los probandos (padres, hermanos e hijos de los probandos) y 200 personas normales sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad psiquiátrica. Para el estudio familiar se aplicó la entrevista para estudios genéticos (*Family Interviews for Genetic Studies*, FIGS), mediante la cual se puede reunir información diagnóstica sobre los familiares de los pacientes con esquizofrenia. Las personas esquizofrénicas y los familiares de primer grado se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia de uno o más esquizofrénicos en las familias estudiadas, además del probando; si existían más esquizofrénicos, se consideró como esquizofrenia familiar y, en caso contrario, como esquizofrenia esporádica.

Para la evaluación de la psicopatología se empleó la versión española de la escala PANSS, la cual consta de una subescala negativa, una positiva y una de psicopatología general; cada ítem se evaluó según una escala Likert de 7 grados de intensidad o

gravedad desde 1 (ausencia del síntoma) hasta 7 (gravedad extrema del síntoma). La escala también se aplicó a los familiares de primer grado y a las personas normales.

Para el análisis estadístico, se empleó la prueba de análisis de la varianza (ANCOVA) para la comparación global de los resultados en los probandos, familiares de primer grado y controles.

De las 196 personas con diagnóstico de esquizofrenia, 156 (79.5%) presentaban la forma clínica de tipo paranoide, 27 (13.7%) respondían a la esquizofrenia residual, 9 (4.5%) a la indiferenciada y 4 (2%) a la desorganizada. Los probandos estudiados provenían de una muestra comunitaria de pacientes crónicos, por lo que el tiempo de evolución de la enfermedad fue de  $22.15 \pm 12$  años, y su edad de inicio fue a los  $22.32 \pm 6.3$  años. De acuerdo con el tipo de agregación familiar, 62 (41.33%) se clasificaron como esquizofrenia familiar y 88 (58.67%) como de tipo esporádica.

Los esquizofrénicos con patología familiar presentaron una mayor puntuación en la subescala negativa ( $p = 0.01$ ) en relación con los esporádicos. En el grupo de familiares, los que pertenecían a la esquizofrenia familiar se diferenciaron significativamente de los familiares con esquizofrenia esporádica ( $p = 0.027$ ) y del grupo control ( $p = 0.00$ ). Los familiares sin antecedentes de agregación se comportaron de forma similar al grupo empleado como control ( $p = 0.25$ ). No se observaron diferencias significativas en la subescala positiva según el tipo de agregación familiar en el grupo de los pacientes y en los familiares ( $p = 0.79$  y  $p = 0.72$ , respectivamente).

La subescala de psicopatología general se comportó como la positiva, con diferencias entre pacientes, familiares y controles, pero no en cuanto a la agregación familiar o esporádica ( $p = 0.06$  y  $p = 0.18$ , respectivamente). Los autores comentan que sus resultados demuestran que los grupos estudiados se comportaron de manera diferente en cuanto a las mediciones de la escala PANSS, lo que les sugirió que los síntomas negativos tuvieron una relación estrecha con los antecedentes familiares, ya que los pacientes que presentaron una mayor puntuación en los síntomas negativos pertenecieron a la forma familiar de la patología. La presencia de síntomas negativos en los familiares de primer grado sugiere que podrían heredarse. Estos hallazgos, señalan los autores, hacen pensar en un fuerte componente genético de los síntomas negativos, demostrado en otros estudios familiares y de gemelos.

Esta independencia de los síntomas positivos y negativos da la idea de dominios diferentes de la enfermedad, por lo que podrían existir diferencias en los factores etiológicos genéticos.

Una de las limitaciones que señalan los investigadores, es que este estudio se realizó en una muestra comunitaria con pacientes crónicos. Algunos autores plantean que la evolución prolongada y con el uso de narcolépticos puede influir en la presencia de síntomas negativos, mientras que otros trabajos demuestran que tales síntomas son primarios e independientes del tiempo de evolución y que se encuentran en los familiares de primer grado.

Los autores concluyen que este estudio confirma resultados previos donde se ha descrito que los síntomas negativos se presentan más en la esquizofrenia familiar tanto en los pacientes como en sus familiares de primer grado. Dado que este tipo de síntomas representa un fenotipo más relacionado con la etiología genética, proponen para estos tipos de estudios tener en cuenta la medición de los síntomas tanto en los pacientes como en sus familiares de primer grado.

de la hormona de crecimiento (GH), que regula la secreción de ésta por la glándula pituitaria. Aunque se la ha identificado en varios tejidos, es en el estómago y en el duodeno en donde se encuentran las mayores concentraciones de grelina, la cual se halla involucrada en la regulación de la ingesta y la homeostasis energética. Cuando esta molécula se administra en forma intravenosa provoca el aumento del apetito, por lo que en la actualidad se acepta que este péptido forma parte de un sistema de señalización periférica hacia el cerebro, que modula en el corto plazo cambios en el balance energético. Se han encontrado concentraciones elevadas de grelina en el plasma de individuos desnutridos con anorexia nerviosa o bulimia.

Los pacientes con trastornos de la alimentación por atracones (*binge eating disorders*, BED) exhiben alteraciones en su comportamiento alimentario similares a los de la bulimia en cuanto a los atracones compulsivos, de los que se diferencian en que no exhiben comportamientos compensatorios, por lo que no incurrir en estados de desnutrición. De hecho, estos individuos poseen con frecuencia sobrepeso u obesidad franca.

Los autores evaluaron el papel de la grelina en los trastornos de la alimentación, para lo cual se cuantificaron los niveles circulantes de dicho péptido en una población de mujeres obesas y no obesas con BED comparándolas con mujeres sanas no obesas, mujeres de peso normal con bulimia y mujeres obesas sin atracones.

Un total de 182 pacientes fueron incluidas en este estudio. De acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV, 56 pacientes eran bulímicas y 47 presentaban BED. Siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud, 13 pacientes con BED cuyo índice de masa corporal (IMC) resultó menor de  $30 \text{ kg/m}^2$  se clasificaron como no obesas con BED y las restantes con un IMC igual o mayor de  $30 \text{ kg/m}^2$  como obesas con BED. Veintidós pacientes sufrían de obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) sin trastornos posteriores a los atracones.

Las pacientes con bulimia nerviosa eran del subtipo purgante con vómitos autoinducidos como el principal comportamiento de compensación; su IMC osciló entre  $17.29$  y  $25.56 \text{ kg/m}^2$ , y cuatro de ellas tenían antecedentes de anorexia nerviosa, 14 presentaban una depresión mayor asociada y 7 trastornos de ansiedad (2 con trastorno de ansiedad generalizado, una con trastorno obsesivo-compulsivo y cuatro con trastornos de pánico).

Ninguna de las mujeres con BED tenía antecedentes de anorexia o bulimia nerviosa, cuatro presentaron depresión mayor comórbida y otras cuatro trastornos de ansiedad asociados (3 con trastornos de pánico y 1 con ansiedad generalizada).

Una mujer obesa tenía depresión mayor comórbida y dos mujeres padecían trastornos por ansiedad generalizada. Tres mujeres bulímicas eran amenorreicas.

Los datos arrojaron, a través del análisis ANOVA de Kruskal-Wallis, diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos con relación a los niveles plasmáticos de grelina.

Comparadas con las mujeres sanas, tanto las no obesas como las obesas con BED y las obesas sin atracones mostraron valores plasmáticos de grelina significativamente más bajos, mientras que las pacientes con bulimia nerviosa presentaron concentraciones similares del péptido gástrico. Además, las concentraciones de glucosa plasmática resultaron mayores en el grupo de mujeres no obesas y obesas con BED y en las obesas no BED.

Estudios previos han mostrado que la grelina disminuye como consecuencia del exceso de energía y, en consecuencia, una dieta que induce la pérdida de peso aumenta los niveles de la grelina circulante en los obesos en una forma que posiblemente se correlacione con el porcentaje de pérdida de peso. Por lo tanto, la reducción de los niveles de dicha molécula observada en las obesas con atracones y sin atracones, quizá represente un cambio secundario relacionado con la necesidad de balancear el exceso positivo de energía a través de los mecanismos de señalización con el fin de reducir el apetito y promover el gasto de energía.

Se han detectado niveles normales de grelina circulante en una muestra de mujeres con bulimia nerviosa y niveles disminuidos en las mujeres obesas y no obesas con BED, así como en las obesas con atracones.

## 24 - Los Niveles de Grelina Circulante están Disminuidos en las Mujeres con Trastornos de Alimentación



Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A y colaboradores

Psychoneuroendocrinology 30(3):243-250, Abr 2005

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos caracterizado inicialmente como un ligando endógeno del receptor secretagogo