

---

## Resúmenes SIIC

---

### ● DESAFIOS EN LA PRACTICA PROFESIONAL: PACIENTES CON AUTISMO

Los padres de niños autistas solicitan un diagnóstico precoz, dado que las intervenciones tempranas podrían mejorar los resultados a largo plazo. Los autores de esta revisión analizan ciertos aspectos vinculados con la detección precoz y el proceso de evaluación en niños afectados.

**BMJ** 327(7413):488-500, Ago 2003

*Autores:*

Baird G, Slonims V, Cass H

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Londres, Reino Unido

*Título original:*

[Diagnosis of Autism]

*Título en castellano:*

DESAFIOS EN LA PRACTICA PROFESIONAL: PACIENTES CON AUTISMO

#### Introducción

El espectro de trastornos relacionados con el autismo ha sido objeto de una creciente atención a lo largo de estos últimos años por parte de los medios de comunicación, de los profesionales y de la opinión pública en general. Las historias de eruditos que sobresalen en destrezas como cálculos y dibujos detallados han provocado durante mucho tiempo la fascinación del público, situación que se vio ejemplificada en la actuación de Dustin Hoffman en la película *Rainman*. Más recientemente, la ansiedad del público con respecto al autismo ha aparecido como resultado de informes que vinculan la vacuna MMR (triple viral) con el autismo y el intestino irritable con un aumento de su prevalencia. Esto ha provocado una fuerte disminución en las tasas de inmunización, a pesar de la evidencia epidemiológica que señala una falta de relación y la confirmación por parte del *Department of Health* y del *Royal College of Paediatrics and Child Health* de que la vacuna es segura. No obstante, los familiares de niños autistas continúan expresando que los profesionales no toman en cuenta y con seriedad sus preocupaciones acerca de las posibles causas de autismo. Por ejemplo, las "curas milagrosas" para el autismo –con secretina– han recibido una amplia difusión a través de la televisión e hicieron surgir enormes esperanzas antes de ser colocadas en un adecuado contexto por estudios a doble ciego que no han podido confirmar su efecto curativo. Para este trabajo se consultaron revisiones recientes, publicaciones especializadas y artículos de bases de datos médicas en Internet acerca del diagnóstico de autismo.

#### ¿Qué es el autismo?

El autismo es un trastorno que se define por la conducta, y que se caracteriza por un deterioro cualitativo en la comunicación, en la interacción social y para el juego imaginario, que presenta un espectro restringido de intereses, conductas estereotipadas reiteradas y manierismos. La hiposensibilidad y la hipersensibilidad sensoriales al ambiente son rasgos distintivos. Los criterios diagnósticos del autismo se encuentran definidos en la *International Classification of Diseases* (ICD-10) y en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Dos puntos

importantes son esenciales para comprender este marco de clasificación. En primer lugar, y aunque el autismo se define por la conducta, ahora se reconoce que puede ser el resultado de numerosas etiologías orgánicas, entre las que se incluyen daños prenatales (rubéola, trastornos metabólicos no tratados como la fenilcetonuria, tratamientos con anticonvulsivantes durante el

retrospectivos sugieren que la mayoría de los padres identifican el inicio de sus primeras inquietudes cerca de los 18 meses de vida del niño. Sin embargo, los videos tomados por los padres en etapas tempranas (cerca del primer año de vida) muestran algunas de las características que podrían evitar el retraso en el diagnóstico de autismo. Algunos de los rasgos que pueden detectarse son: ausencia de sonrisa social, ausencia de expresión facial apropiada, escasa atención, deterioro en la interacción social. El niño ignora la presencia de otras personas, prefiere estar solo, se evidencia la ausencia de contacto visual, ausencia de gestos y expresiones faciales adecuadas, ausencia de expresión emocional. Los estudios han demostrado que el diagnóstico de autismo puede hacerse de manera confiable entre los 2 y 3 años de edad, a pesar de que el diagnóstico del espectro de trastornos relacionados con el autismo en este período puede ser menos confiable. Por otra parte, los padres solicitan un diagnóstico precoz, ya que existen evidencias que señalan que las intervenciones tempranas adecuadas podrían mejorar los resultados. Agregado a ello, puede brindarse el asesoramiento genético en el momento en que los padres se encuentran realizando la planificación familiar. El autismo, así como otros trastornos de desarrollo, no reúne los criterios para un seguimiento. Sin embargo, se recomienda realizarlo en niños en los que se sospeche autismo durante la etapa preescolar, con pruebas de alta especificidad y alta sensibilidad. La mayoría de los niños que se encuentran gravemente afectados (en términos de coeficiente intelectual e interacción social) con frecuencia presentan en la etapa preescolar trastornos del lenguaje. Cerca de los 4 a 5 años, los niños con mejor desempeño muestran una tendencia a tener una presentación más del tipo conductual o con problemas sociales sutiles en la infancia tardía. En el Reino Unido se sugirió que a nivel nacional todos los profesionales que estuvieran en contacto con niños en etapa preescolar y escolar deberían tener un entrenamiento en la detección del autismo y de señales de alerta que pudiesen ser indicadoras de un posible deterioro autista. Así, entre los 2 y 3 años, las preocupaciones en las áreas que se mencionan a continuación deberían llevar a la rápida derivación para realizar una consulta especializada.

### **Comunicación**

Deterioro en el desarrollo del lenguaje (especialmente en la comprensión), uso infrecuente del lenguaje, escasa respuesta al llamado o al ser nombrado, comunicación no verbal deficiente (no señala con el dedo, muestra dificultad para seguir un punto, ausencia de sonrisa social, dificultad para compartir actividades placenteras y responder a la sonrisa de los otros). Los indicadores absolutos para la derivación son: no señala con el dedo, ausencia de balbuceos y de otros gestos cerca de los 12 meses; no pronuncia ninguna palabra cerca de los 18 meses; no emite frases espontáneas de dos palabras (no ecolalia) a los 24 meses; muestra dificultades en el lenguaje o en las habilidades de desempeño social a cualquier edad.

### **Deterioro en la interacción social**

El niño muestra limitaciones o no imita acciones, como aplaudir, a la vez que no es común verlo con juguetes u otros objetos y evidencia ausencia de interés en otros niños. Además muestra mínimo reconocimiento o respuesta frente a las demostraciones de alegría y de tristeza, ni se reúne con otros niños para participar en juegos imaginarios. Muestra preferencia por juegos solitarios y se relaciona de manera extraña con los adultos; es decir se muestra excesivamente amigable o bien los ignora.

### **Deterioro en los intereses, en las actividades y otras conductas**

Muestra hipersensibilidad a los sonidos o al contacto, manierismos motores. Además, muerde, golpea o agrede a sus pares. Muestra adhesión a las rutinas, a las conductas repetitivas y se resiste o se altera ante cambios triviales. En niños mayores, en edad escolar, las características que permiten diferenciar a un autista son:

### **Deterioro en la comunicación**

Se evidencia anormalidades en el desarrollo del lenguaje, incluido el mutismo o bien una prosodia extraña o inapropiada. Se nombran en segunda o tercera persona del singular pero no usan la primera persona. Se constata una persistente ecolalia y un vocabulario inusual para la edad o el grupo social al que pertenece. El uso del lenguaje se limita a la tendencia a hablar sólo sobre algunos tópicos específicos.

### **Deterioro en la interacción social**

Muestran dificultades o fracasan en los intentos de integrarse al juego de otros niños (podrían manifestar conductas agresivas o disruptivas). No toman conciencia de las normas implícitas y explícitas que funcionan dentro del aula (crítica a los maestros, poca voluntad para cooperar en las tareas, incapacidad para apreciar o seguir algunas tendencias como las que se relacionan con la forma de hablar, de vestirse y de compartir algunos intereses). Se sienten fácilmente abrumados por la estimulación social u otro tipo de estímulos. Fracasan para relacionarse de manera normal con los adultos (relaciones muy intensas o falta de relación). Muestran reacciones extremas

cuando se invade su espacio personal y una resistencia extrema a ser apurados. Las inquietudes en torno de niños que presentan un menor deterioro o aquellos con síndrome de Asperger podrían no estar presentes hasta que el niño quede expuesto a las mayores exigencias sociales de la etapa escolar. Incluso es posible que se crea erróneamente que estos niños se encuentran más avanzados en el desarrollo debido a sus intereses especiales o su vocabulario precoz.

### **Regresión**

En aproximadamente 25% a 30% de los niños afectados se produce una clara regresión en el desarrollo entre los 15 y 21 meses. Esto puede involucrar pérdida del lenguaje acompañado de un deterioro en la interacción social, pérdida del contacto visual, ausencia de intereses lúdicos y, en algunas oportunidades, trastornos del sueño y de la alimentación. También se puede observar el inicio de conductas poco comunes como la mirada insistentemente fija en los objetos, aleteos y otros manierismos. Sin embargo, en muchos de estos casos, una cuidadosa historia clínica revela que el desarrollo de la comunicación social ya era sutilmente anormal antes del inicio de la regresión, y que las palabras perdidas no eran utilizadas con una función comunicativa. Una regresión aun más significativa podría producirse en un pequeño número de niños (7% a 8%) por encima de los 2 años después de haber tenido un desarrollo normal del lenguaje por encima del nivel de las frases verbales. El patrón resultante no puede distinguirse del autismo de inicio precoz y se asocia con frecuencia con un retraso cognitivo grave (también conocido como trastorno desintegrativo infantil). La regresión en las capacidades requiere una cuidadosa evaluación médica, ya que los trastornos neurodegenerativos, el síndrome de Rett y la epilepsia pueden presentarse de esta manera.

### **Proceso de evaluación**

El propósito de la evaluación es confirmar el diagnóstico, buscar las causas subyacentes, evaluar las fortalezas y debilidades del niño y los trastornos del desarrollo y de la salud mental asociados (comorbilidad), evaluar las necesidades de la familia e identificar los recursos para satisfacer dichas necesidades. Para los niños en edad preescolar, la derivación se realiza en general a un centro o equipo especializado en trastornos del desarrollo. Para los niños en edad escolar, la derivación no es siempre tan clara y puede hacerse a un pediatra o a un psiquiatra infantil o de adultos, o bien a un servicio que trabaje con trastornos del aprendizaje. Esto puede resultar en caminos diferentes y sin coordinación para la atención del niño y su familia. Lo que diferencia el autismo de otras patologías es su gran variación en las formas de presentación, la amplia variedad de déficit, la alta tasa de trastornos de conducta asociados y de alteraciones en la salud mental, además de sutiles trastornos de aprendizaje, así como la amplia gama de profesionales adecuados disponibles que requiere. El diagnóstico del espectro de trastornos relacionados con el autismo deberá hacerse en la comunidad donde vive el niño con su familia (es necesario que todos los lugares geográficos cuenten con expertos en la especialidad). El diagnóstico se hace a través de la historia clínica, centrándose en los antecedentes del desarrollo, interrogando de manera sistemática acerca de las conductas centrales y observando la conducta del niño en distintos ámbitos. Los diagnósticos diferenciales más comunes son con el retraso mental o trastornos generalizados del aprendizaje, con trastornos del lenguaje (en los niños con trastornos receptivos del lenguaje, los niños también muestran dificultades para desarrollar juegos imaginarios y en la interacción con pares), con otros trastornos específicos del desarrollo (si bien la falta de coordinación o torpeza motriz se asocia con el síndrome de Asperger, también se puede producir en cualquiera de las otras patologías que corresponden al espectro de los trastornos relacionados con el autismo). Otros trastornos que requieren diagnóstico diferencial son: los trastornos reactivos de la vinculación posteriores a experiencias precoces de privación emocional (en ellos se pueden encontrar conductas que se superponen pero también diferentes del autismo), el inicio temprano de la epilepsia, el síndrome de Rett y los trastornos neurodegenerativos. Numerosos instrumentos han sido desarrollados para la confección de la historia clínica y la observación basada en el juego del niño: la entrevista diagnóstica de autismo y la entrevista diagnóstica para trastornos sociales y de la comunicación (ambas, entrevistas semiestructuradas) y el esquema de observación diagnóstico del autismo (una evaluación basada en el juego, tanto para la práctica clínica como para la investigación). La evaluación médica y las investigaciones que se toman en cuenta son: antecedentes del desarrollo e historia clínica detallada; examen con luz de Wood y de la dismorfología; evaluación de la audición y de la visión de rutina, con investigación de la audición en profundidad en caso de que existan dudas; prueba de intoxicación por plomo, cuando se pueda constatar el hábito de pica; recuento de las distintas series sanguíneas y detección de la deficiencia de hierro cuando existan hábitos dietarios limitados; cromosomas para el cariotipo y para el cromosoma X frágil cuando exista un significativo retraso en el lenguaje o problemas de

aprendizaje, ofrecimiento de asesoramiento genético; gen de Rett cuando existan dificultades de aprendizaje, regresión o anomalías sugestivas de un fenotipo más amplio; considerar las pruebas de tiroideas y de fenilcetonuria. El electroencefalograma (EEG) no es una práctica de rutina en el autismo, pero se deberá estar alerta ante la presencia de síntomas fluctuantes y usarlo como un instrumento clínico para la evaluación de la epilepsia. Las neuroimágenes sólo se usan para los signos neurológicos específicos; centrarse en la EEG o en la tríada de trastornos graves del aprendizaje, autismo y epilepsia. Son comunes los rasgos asociados: del desarrollo, neuropsiquiátricos y médicos. Los estudios sugieren que el 75% de los niños diagnosticados con autismo tendrán alguna dificultad del aprendizaje. La cifra de 20% a 25% sin trastornos del aprendizaje podría incrementarse en la medida que los niños con mejor desempeño reciban de manera creciente el diagnóstico de autismo. Las dificultades específicas del aprendizaje, como atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y otras tareas a menudo conocidas como de ejecución se encuentran con frecuencia deterioradas en el espectro de trastornos relacionados con el autismo; ellas contribuyen con la observación frecuente de la brecha existente entre los resultados de las pruebas estructuradas (donde se constatan escasos problemas o ninguno) y el funcionamiento real en la vida diaria (donde se observa un marcado deterioro). Las dificultades en la escritura pueden crear una barrera importante en el desempeño de actividades en niños con mejor desempeño; de manera creciente, el uso de la computadora podría ofrecer una solución a un problema que con frecuencia amenaza afectar la actitud del niño en el proceso educativo. El riesgo de epilepsia a lo largo de la vida se incrementa, los estudios sugieren que más de un tercio de niños con autismo podrán desarrollar epilepsia, ya sea en los inicios de la niñez o en la adolescencia (muchos de ellos tienen problemas de aprendizaje y algunas estimaciones recientes señalan que la prevalencia sería más baja (cerca al 17%). Las dificultades de aprendizaje en general son un factor de riesgo para los problemas de conducta; 41% de los niños con trastornos de aprendizaje leves, moderados o graves muestran a su vez graves trastornos emocionales y de conducta; los niños con autismo han duplicado la tasa de casos de trastornos psiquiátricos con respecto a aquellos con dificultades del aprendizaje. En los niños autistas con mejor desempeño, el riesgo de trastornos psiquiátricos también se incrementa (depresión, ansiedad, déficit de atención con hiperactividad); otros problemas como la coordinación motriz, el sueño, la alimentación y la eliminación son más frecuentes en los autistas. La asociación con anomalías de la función intestinal requiere mayores investigaciones.

### **¿Qué sucede después de la evaluación?**

Actualmente el tratamiento de estos niños se enmarca poniendo énfasis en un cambio de la atención centrada en el niño a una atención centrada en la familia. Después de la evaluación y de la explicación se ofrece un informe por escrito a los padres y a los profesionales. En algunos niños se indican algunas investigaciones más. Posteriormente, debe confeccionarse un plan de acción para la familia. Ello incluye acceso a la información (sitios web, grupos de padres), entrenamiento a padres, estrategias para la contención familiar y un plan de acción para el niño. Por otra parte, también es necesario considerar qué quieren los padres con respecto a los servicios de atención: igualdad de acceso y pronta respuesta a sus preocupaciones e inquietudes, normas claras de atención, diagnósticos realizados por profesionales competentes, información relevante y precisa, investigaciones apropiadas; provisión de intervenciones educativas y terapéuticas en forma rápida y que permitan establecer las áreas de funcionamiento que evidencian algún tipo de deterioro y que enseñen, a través de la comprensión del autismo, los efectos de esta patología en el aprendizaje; asegurar que el proceso de evaluación se realice en una oportunidad y que tanto el niño como su familia no sean objeto de múltiples evaluaciones; introducir algún tipo de atención que sirva de soporte familiar (por ejemplo, grupos de apoyo para los hermanos de los pacientes afectados); incluir un coordinador que guíe a la familia en forma adecuada a lo largo del proceso de atención interdisciplinaria; acceso continuo y transición asegurada a los servicios de atención en salud mental en las diferentes etapas de la vida. Aunque la investigación sostiene la eficacia sobre un rango de intervenciones, no existe evidencia que muestre que un enfoque es más exitoso que otros. El énfasis se ha colocado en la eficacia de los enfoques conductuales y educativos, y está emergiendo alguna evidencia que señala que las intervenciones deberían comenzar lo antes posible. Los programas educativos que muestran ser más eficaces en niños pequeños con autismo son aquellos que toman en cuenta los patrones de conducta característica en los niños con autismo, mostrando una comprensión de lo subyacente; utilizan para la enseñanza un enfoque estructurado, visual; se centran en el desarrollo de capacidades específicas, en el incremento de la comunicación social y la comprensión, y fomentan la integración con pares.

### **Evaluación de las intervenciones**

Se ha defendido una gran variedad de intervenciones para niños autistas. Entre ellas se incluyen análisis de la conducta, uso de fotografías para el lenguaje expresivo, programas de ejercicios intensivos y muchas otras técnicas complementarias. Si bien muchas veces los resultados son difíciles de medir, las escuelas actualmente reconocen las necesidades de aprendizaje holístico, entre las que se incluyen el crecimiento personal y emocional, así como las oportunidades que permitan al niño ampliar sus experiencias, independientemente de si se realiza una medición del progreso en el desarrollo. Todos los niños tienen derecho a la enseñanza y a una terapia que apunte al mejoramiento de su calidad de vida y de su potencial. Los profesionales deberían usar las mediciones de resultados para asegurarse un seguimiento constante del contenido y del modo en que se ofrecen los servicios. Una evaluación significativa de las intervenciones de niños con este tipo de trastornos se complica por la necesidad de que las mediciones de resultados sean individualizadas. Así, entre los posibles resultados para medir el éxito de intervenciones terapéuticas y educativas se encuentran el uso normal del lenguaje verbal (todas las funciones pragmáticas del lenguaje, por ejemplo, su uso social); algunos usos del lenguaje verbal para una variedad de propósitos (restringidos a algunos contextos: no suele ser espontáneo); algunos usos funcionales del lenguaje, por ejemplo, hacer un pedido, señalar necesidades (esto puede ser espontáneo o no); la capacidad de usar un sistema alternativo de comunicación (podría ser con el apoyo del adulto o sin él). Los padres y maestros se encuentran más capacitados para comprender la comunicación idiosincrática del niño a fin de atender sus necesidades de manera eficaz, por ejemplo, en niños con grave deterioro cognitivo.

### **Atención o cuidados continuos**

Las manifestaciones del autismo cambian con el tiempo y dependen de otros aspectos, como el deterioro en el desarrollo, la personalidad y el agregado de problemas de salud física o mental. Como con cualquier otro trastorno del desarrollo y del aprendizaje, los niños que presentan este tipo de cuadros y sus familias son muy sensibles a los efectos de otros factores de riesgo en la vida familiar. De hecho, existe alguna evidencia que muestra que el fracaso para desarrollar las capacidades de comunicación es un factor de riesgo particular de estrés en los padres. La gente joven que llevaba una vida normal antes de desarrollar una epilepsia difícil de controlar podría sobrellevar considerables cambios en sus capacidades adaptativas. De manera similar, un hombre joven que desarrolla una ansiedad aguda o un trastorno obsesivo compulsivo en sus años de adolescencia podría requerir servicios muy diferentes a los anticipados. Así, la facilidad de acceso al cambio en la provisión de servicios es uno de los objetivos principales de una buena práctica. Los estudios de resultados en el autismo sugieren que los rasgos discapacitantes y el estilo cognitivo son de larga duración y que el coeficiente intelectual, particularmente verbal, es un predictor poderoso de la capacidad futura para poder trabajar y vivir de manera independiente. Los trastornos psiquiátricos asociados como la ansiedad grave o el trastorno obsesivo compulsivo pueden tratarse de manera exitosa con drogas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Otras estrategias como la terapia cognitivo-conductual se encuentran investigadas en menor medida, pero existen evidencias que muestran que tanto ésta como el uso de otras intervenciones psicosociales pueden ser beneficiosas. Lo que hace que el autismo se transforme en un desafío para los servicios de atención en salud mental es que el rango y el nivel de la función son muy variables (aunque los rasgos principales sean similares en todos). Es común encontrarse con un adolescente con un coeficiente intelectual dentro del rango normal pero cuyas capacidades adaptativas funcionales se encuentran dentro del rango de la discapacidad para el aprendizaje. Las escuelas a las que concurren niños autistas van desde las que siguen la corriente principal a establecimientos especializados. De cualquier modo, el desafío es poder ofrecer una atención duradera e integrada. Por otra parte, el objetivo de los profesionales debería ser satisfacer las necesidades cambiantes de los padres y de los niños de todas las edades y que atraviesen por diferentes etapas vitales.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuáles son ejes en los que se centra el trastorno autista?**

**A. Trastornos en la interacción social.**

**B. Trastornos en la comunicación.**

**C. Patrones de intereses y actividades restringidas, repetitivas y estereotipadas.**

**D. Todas son correctas.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● UTILIDAD DIAGNOSTICA DEL P300 EN MUJERES JOVENES

Farmington, EE.UU.

La amplitud del componente P300 es inferior en mujeres jóvenes con depresión. La historia familiar de alcoholismo o abuso de sustancias no ejerce un impacto significativo sobre dicho componente.

**Psychiatry Research-Neuroimaging** 124(1):49-62, Sep 2003

*Autores:*

Houston RJ, Bauer LO y Hesselbrock VM.

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Alcohol Research Center, Department of Psychiatry, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, EE.UU.

*Título original:*

[Depression and Familial Risk for Substance Dependence: A P300 Study of Young Women]

*Título en castellano:*

Depresión y Riesgo Familiar de Dependencia de Sustancias: Estudio del P300 en Mujeres Jóvenes

### **Introducción**

La depresión es una patología grave, potencialmente fatal. Con la finalidad de comprender y tratar mejor a los pacientes, los investigadores evaluaron sustratos psicológicos y alteraciones cognitivas asociadas con la enfermedad. Los potenciales relacionados con eventos (ERP), particularmente el componente P300, parecen ser una herramienta sensible y eficaz en la medición de la función del cerebro. Es por ello que dicho componente ha sido evaluado en diversas patologías, incluso en la esquizofrenia. Desafortunadamente, señalan, el estudio del P300 en sujetos con depresión no dio resultados definitivos, probablemente como consecuencia del diseño de las investigaciones, la inclusión de grupos heterogéneos de enfermos y el tratamiento. Los ensayos anteriores del P300 utilizaron estímulos visuales y auditivos; algunos de los últimos revelaron una menor amplitud del P300 en sujetos con depresión. Además, es posible que en estos enfermos sean necesarios estímulos más complejos para poner de manifiesto defectos cognitivos sutiles en depresión. A diferencia de estudios anteriores que abarcaron sujetos adultos con diagnóstico de depresión, en la investigación actual se incluyen mujeres jóvenes de 14 a 20 años. De hecho, señalan los expertos, el inicio de la depresión habitualmente es durante la adolescencia o los primeros años de la edad adulta. Debido a que la presencia de síntomas depresivos durante la adolescencia es el principal factor de riesgo de recidiva de depresión mayor en años posteriores, este estudio presta particular atención a este grupo de riesgo elevado. Por su parte, las enfermas evaluadas no tienen psicopatología grave como abuso o dependencia de sustancias, psicosis o trastorno bipolar. Además, nunca recibieron tratamiento psiquiátrico. En el trabajo actual se utiliza el registro y análisis con alta resolución espacial para detectar la región neuroanatómica de las modificaciones del P300. Varios trabajos mostraron un electroencefalograma (EEG) de reposo asimétrico en

relación con la depresión. Este hallazgo, en combinación con las observaciones obtenidas en los estudios de imágenes, sugiere que la corteza prefrontal derecha interviene en forma crucial en el circuito neurolímbico, probablemente involucrado en depresión afectiva. Otro aspecto importante en relación con el estudio del P300 tiene que ver con la identificación de que la depresión es un factor de riesgo de drogadicción. La depresión de inicio temprano se asocia con un elevado índice de historia familiar de alcoholismo o abuso de drogas. Sin embargo, se desconoce si el riesgo familiar puede influir en la amplitud del P300 en depresión y viceversa. Varios trabajos mostraron disminución de la amplitud del P300 en enfermos con historia familiar de alcoholismo. Más aun, se sugirió que dicho componente podría ser un marcador biológico útil en la predicción de riesgo de abuso de alcohol. El estudio actual aporta evidencia adicional al respecto ya que analiza la posible interacción entre depresión y el antecedente familiar de abuso de drogas o de alcoholismo.

## Métodos

Se evaluaron 130 mujeres de 14 a 20 años, reclutadas en el contexto de un amplio estudio de problemas de conducta y factores familiares de riesgo de drogadicción. Por este motivo fueron seleccionadas esencialmente sobre la base de la historia familiar y no por la depresión. Se efectuaron entrevistas directas a las pacientes y al menos a uno de los progenitores biológicos. Se obtuvo una historia psiquiátrica personal detallada y la *Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism* (SSAGA), útil para los trastornos psiquiátricos mayores definidos en el DSM-III-R. La SSAGA emplea criterios del DSM-III-R y Feighner para definir alcoholismo; además es un instrumento muy confiable en la evaluación de una variedad de patologías psiquiátricas. Todas las participantes completaron el *Michigan Alcoholism Screening Test* (MAST) y el *Positive and Negative Affect Schedule* (PAN-AS). Se excluyeron aquellas con antecedente de trauma cerebral con pérdida de la conciencia durante más de 5 minutos; convulsiones; patologías graves; utilización regular de fármacos psicoactivos, dependencia de alcohol u otras sustancias; esquizofrenia o trastorno bipolar; neurocirugía y alteraciones médicas importantes. Tampoco se incluyeron pacientes con anormalidades visuales o auditivas sin corrección. La asignación a los grupos –con depresión o sin depresión (DEP-POS y DEP-NEG, respectivamente)– se basó en la presencia o ausencia de un episodio de depresión mayor según la entrevista SSAGA. Los antecedentes familiares se identificaron mediante el *Family History Assessment Module* (FAM). La prueba utilizada para desencadenar ondas P300 fue idéntica a la prueba visual usada previamente que permite distinguir entre personas con trastornos de la personalidad y sin ellos, e historia familiar de alcoholismo: consiste en la presentación frecuente (220 veces) de una figura oval como estímulo no blanco y de dos estímulos blanco que consisten en 40 representaciones de una cabeza humana (con un símbolo ovalado y dos símbolos redondeados que sugieren la nariz y los ojos), intercaladas en forma aleatoria entre los estímulos no blanco. El registro de los ERP se realizó a través de un electrodo colocado sobre la nariz, que sirvió de referencia, y de un par de electrodos por encima y por debajo del ojo izquierdo. Se amplificaron 31 canales del EEG y un canal de la actividad de movimientos oculares rápidos. El P300 se identificó como el voltaje pico en la onda asociada con el estímulo blanco, entre los 250 y los 900 ms. Se expresó como la diferencia de voltaje entre el pico y el valor promedio durante los 50 ms antes del estímulo. La localización topográfica del P300 empleó un modelo computarizado de tres compartimientos.

## Resultados

No se registraron diferencias en la depresión o antecedentes familiares entre los grupos en relación con la edad y el nivel de educación. En el grupo DEP-POS se detectaron significativamente más problemas alcohólicos en comparación con el grupo DEP-NEG. También se puso de manifiesto un efecto importante de la historia familiar. En el grupo con historia familiar positiva se registró una tendencia a mayor puntaje en el MAST, pero con las correcciones apropiadas el efecto dejó de ser significativo. El análisis del puntaje total en el MAST y las amplitudes de P300 no reveló relación significativa. La escala PAN-AS detectó efectos sustanciales de la depresión. Las pacientes del grupo DEP-POS tuvieron un puntaje significativamente más alto que las del grupo DEP-NEG; asimismo, las primeras presentaron un puntaje considerablemente más alto en la subescala de Afecto Negativo y más bajo en la de Afecto Positivo. Las mujeres del grupo DEP-POS tuvieron mayor puntaje en las subescalas de temor; hostilidad; culpa; tristeza; vergüenza y fatiga mientras que en las de jovialidad y atención fue más bajo. No se constataron efectos significativos de la historia familiar sobre los puntajes de la PAN-AS. La señal de entrada del P300 fue la matriz de correlación de la amplitud o latencias medidas en cada una de las 31 localizaciones del cuero cabelludo para cada blanco (fácil y complejo). Las regiones con interacción de la actividad se identificaron y separaron en unidades funcionales mediante rotación ortogonal. Cada región funcionalmente distinta se evaluó en forma individual. Las pacientes del grupo DEP-POS tuvieron



amplitud significativamente inferior del P300 en comparación con las del DEP-NEG. También se comprobó un efecto importante según la localización del electrodo, con mayor amplitud en las regiones posteriores. No se registraron efectos significativos de la historia familiar de alcoholismo o de abuso de sustancias en la amplitud del P300. Según los antecedentes familiares se crearon tres niveles de densidad. La amplitud del P300 disminuyó en el grupo DEP-POS sin que se observara una interacción importante con el antecedente de alcoholismo o abuso de sustancias. Debido a que algunos estudios anteriores sugirieron un efecto de la nicotina o de la marihuana, añaden los autores, estos dos factores también se incluyeron en el análisis. La relación entre la amplitud global del P300 y la cantidad de cigarrillos fumados por día y el uso de marihuana no fue significativa. Las mayores latencias de P300 se registraron también en los sitios posteriores. Nuevamente, no se comprobó una interacción significativa del alcohol o del abuso de sustancias. El mayor foco de diferencias en la actividad se detectó en la vecindad de la corteza prefrontal derecha.

### **Discusión**

El estudio demuestra una menor amplitud del P300 en mujeres jóvenes que reúnen criterios de depresión mayor con un único episodio. En forma coincidente con la investigación previa, el análisis topográfico indicó un foco prefrontal derecho. Por su parte, la historia familiar de drogadicción no ejerció efecto alguno sobre la amplitud del P300. Los grupos DEP-POS y DEP-NEG no difirieron en las mediciones de rendimiento; sólo la amplitud del P300 fue diferente. Según los autores, la investigación brinda evidencia adicional de que los trastornos cognitivos asociados con la depresión son sutiles y mejor detectados con índices neurofisiológicos sensibles, como el componente P300.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál es la característica del componente P300 en mujeres jóvenes con depresión?**

- A. Menor amplitud.**
- B. Mayor amplitud.**
- C. Depende del antecedente familiar de alcoholismo.**
- D. Depende del antecedente familiar de drogadicción.**

**[Respuesta Correcta](#)**

## ● OPCIONES TERAPEUTICAS EN LA ESQUIZOFRENIA

Munich, Alemania

Numerosos estudios sugieren la superioridad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia. En esta revisión se comentan los artículos al respecto así como aspectos metodológicos a tener en cuenta.

**CNS Drugs** 17(11):793-823, 2003

*Autores:*

Möller HJ

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Alemania

*Título original:*

[Management of the Negative Symptoms of Schizophrenia. New Treatment Options]

*Título en castellano:*

Tratamiento de los Síntomas Negativos en Esquizofrenia. Nuevas Opciones Terapéuticas

Los síntomas negativos aparecen en varias patologías psiquiátricas, fundamentalmente en la esquizofrenia. Estas manifestaciones han recibido especial atención en los últimos años porque los antipsicóticos más nuevos parecen ser particularmente útiles. En el artículo el autor hace una revisión sistemática de las opciones disponibles en el abordaje de enfermos con síntomas negativos. Se analizan trabajos incluidos en Medline desde 1995 hasta 2002.

### **Aspectos clínicos y metodológicos generales**

Los síntomas negativos en la esquizofrenia incluyen alteración del afecto, apatía, pobreza del lenguaje y del pensamiento, incoherencia, pérdida de la asociación y desconexión social, entre otros. Sin embargo, algunas de estas manifestaciones también se consideran ocasionalmente como síntomas positivos. Con la finalidad de mejorar la precisión diagnóstica, en las últimas tres décadas se diseñaron varias escalas específicas de medición. Entre ellas se incluyen la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), la *Manchester Scale*; la escala negativa de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS); *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) y *Abrams and Taylor's Rating Scale for Emotional Blunting*. En la actualidad, la SANS y la PANSS son las más usadas para valorar los síntomas negativos. Aun así, la distinción entre estos últimos y la depresión es difícil y los puntajes sintomáticos pueden correlacionarse en forma positiva con el síndrome de Parkinson inducido por antipsicóticos. Se sugirió la necesidad de discriminar los síntomas negativos según los distintos estadios de la patología: el período prepresicótico, el período psicótico productivo (caracterizado por la combinación de síntomas positivos y negativos aunque estos últimos puedan estar enmascarados) y el período pospsicótico con el defecto residual en presencia o no de síntomas positivos, depresión o agotamiento posremisión. También se postuló la existencia de un subtipo de esquizofrenia con síntomas positivos (tipo I) y otro con síntomas negativos (tipo II), atribuibles a distintas causas biológicas. Sin embargo, la mayoría de los grupos

dopaminérgica, serotoninérgica o noradrenérgica, alteraciones que parecen asociarse con anomalías cerebrales estructurales. La atrofia cortical y el aumento del tamaño de los ventrículos parecen correlacionarse con los síntomas negativos. La eficacia del tratamiento en pacientes con síntomas negativos parece estar asociada con el perfil farmacológico. De hecho, el bloqueo de los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> o a la supresión preferencial de subtipos específicos de receptores de dopamina podrían ser los mecanismos primarios de acción de los antipsicóticos atípicos. Se requiere más investigación con pruebas bioquímicas (tomografía con emisión de positrones) y resonancia nuclear magnética (RNM) para responder este punto. Llamativamente, en comparación con los antipsicóticos clásicos, los atípicos se acompañan de un patrón diferente en los estudios funcionales. Una de las primeras revisiones encontró que los antipsicóticos, especialmente los atípicos, pueden reducir los síntomas negativos. Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de los estudios se llevaron a cabo en sujetos con síntomas positivos y negativos durante exacerbaciones agudas. Además, debe considerarse la posibilidad de superposición de los síntomas negativos y extrapiramidales y las manifestaciones depresivas. Asimismo, debe tenerse en cuenta la probabilidad de que la terapia disminuya las manifestaciones de depresión, aquinesia y sedación y, por ende, también las manifestaciones negativas. El autor señala que sólo dos ensayos emplearon un abordaje estadístico específico para valorar la posibilidad de efectos indirectos de los fármacos sobre los síntomas negativos. De esta forma se observó que en la mayoría de los casos la influencia antipsicótica sobre los síntomas negativos no puede ser explicada únicamente por la acción sobre las manifestaciones positivas. Hasta mediados de la década del '90 no se aplicaron técnicas estadísticas más complejas. Entre otros aspectos metodológicos a tener en cuenta cabe considerar la dosis de los diversos fármacos evaluados. Por ejemplo, añade, en varios estudios amplios en fase III sólo se comparó la dosis estándar de haloperidol con distintas dosis de las drogas más nuevas, fenómeno que puede llevar a conclusiones erróneas. En otros casos sólo se analizó el efecto de una dosis hipotéticamente equivalente del antipsicótico más nuevo contra una dosis de haloperidol, por lo general de 10 o 20 mg por día. Sin embargo, algunos grupos sostienen que 20 mg es una dosis alta que se acompaña de más efectos extrapiramidales. Empero, este esquema era frecuente en los tiempos en que se diseñaron dichos trabajos y la asociación lineal entre dosis y manifestaciones extrapiramidales no se ha verificado. Una investigación de 7 brazos (placebo, tres dosis de haloperidol y tres de sertindol) mostró que la relación entre los efectos extrapiramidales con dosis variables de haloperidol no era tan fuerte como se suponía siempre que éstas estuviesen dentro del espectro terapéutico. Las manifestaciones adversas fueron más frecuentes en pacientes asignados a haloperidol en comparación con placebo mientras que fueron igual de frecuentes en el grupo control y en sujetos tratados con sertindol. Sin duda, el mejor diseño es el que compara distintas dosis de una sustancia nueva y del fármaco estándar, pero este abordaje puede ser metodológicamente complejo ya que requiere una muestra muy grande. Otra crítica es que habitualmente se compara el efecto de un fármaco nuevo *versus* haloperidol y no contra otros antipsicóticos tradicionales. Como excepción, la risperidona se comparó con zuclopentixol, perfenazina y clozapina. La ventaja observada de la risperidona contra haloperidol se confirmó en investigaciones con estos últimos fármacos. Otra limitación es que la mayoría de los trabajos que evaluaron la eficacia de los nuevos antipsicóticos incluyeron pacientes internados con un episodio agudo de esquizofrenia con predominio de síntomas positivos. El efecto de las drogas más nuevas sobre las manifestaciones negativas en la patología residual es un punto sustancial a tener en cuenta, ya que su presencia en forma crónica claramente predice el curso de la enfermedad. Por último, añade el experto, sólo unos pocos trabajos compararon dos o más drogas nuevas entre sí, probablemente porque en un diseño de este tipo se requieren muchos más pacientes para demostrar diferencias clínicamente significativas. Otros fármacos usados simultáneamente pueden modificar el efecto final del antipsicótico.

### **Antipsicóticos atípicos. Estudios comparativos**

#### *Amisulprida*

Es un bloqueante selectivo de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>. En un estudio a doble ciego de 6 semanas se comparó la eficacia de 800 mg diarios de amisulprida con la de 20 mg de haloperidol en 191 pacientes con exacerbación aguda. En el primer grupo se comprobó mejoría significativa de los síntomas negativos según la PANSS y ambos fármacos ejercieron igual efecto sobre los síntomas positivos. Sin embargo, el haloperidol se acompañó de más efectos adversos extrapiramidales. Un estudio a doble ciego en 228 enfermos comparó la eficacia de 800 mg por día de amisulprida y 8 mg diarios de risperidona. Ambos fueron comparables. Otro ensayo en 104 pacientes internados evaluó la eficacia de 100 mg y 300 mg de amisulprida y placebo. Ambas dosis fueron significativamente superiores al placebo. En una investigación controlada de 6 meses,

100 mg de amisulprida fueron sustancialmente más eficaces que el placebo en 141 sujetos con esquizofrenia crónica estable con predominio de síntomas negativos. Luego de 1 año con tratamiento con amisulprida y haloperidol en pacientes internados con esquizofrenia con predominio de síntomas negativos se registró una tendencia a favor de la amisulprida aunque, en general, ambos fármacos tuvieron una acción limitada sobre los síntomas negativos. *Aripiprazol* Es un derivado quinolinónico con actividad agonista parcial sobre los receptores D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1A</sub>. También es antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. En un estudio a corto plazo, 15 o 30 mg de aripiprazol y 10 mg diarios de haloperidol redujeron significativamente los síntomas negativos en comparación con placebo. En otra investigación, el puntaje de la PANSS descendió considerablemente con 20 o 30 mg de aripiprazol y con 6 mg diarios de risperidona. La mejoría registrada con aripiprazol ocurrió rápidamente. En un estudio a largo plazo de 1 año, 30 mg diarios de aripiprazol se compararon con 10 mg por día de haloperidol. Un porcentaje mayor de los pacientes del primer grupo respondieron. El tratamiento con aripiprazol se asoció con mayor mejoría de la escala PANSS de síntomas negativos a las semanas 26 y 52, así como con mejoría de los síntomas depresivos. *Clozapina* Actúa sobre múltiples receptores y se la considera el prototipo de los antipsicóticos atípicos. En un estudio de buen diseño se comparó la utilidad de la clozapina con la de clorpromazina en un grupo de individuos que no habían respondido a 6 semanas de tratamiento con haloperidol. La administración de 900 mg de clozapina se asoció con mejoría más importante de los síntomas que con clorpromazina, en dosis de hasta 1 800 mg diarios. Los análisis adicionales revelaron un significativo descenso en la escala de anergia y de síntomas extrapiramidales respecto de la clorpromazina. Sin embargo, añade el autor, los síntomas no pueden extrapolarse a todos los individuos con esquizofrenia porque en el estudio se evaluó un grupo muy seleccionado de enfermos refractarios a la terapia. Una investigación reciente analizó durante 14 semanas 157 enfermos con esquizofrenia crónica o con trastorno esquizoafectivo con antecedente de respuesta subóptima al tratamiento con clozapina, olanzapina, risperidona o haloperidol. Las dosis hacia fines de la octava semana fueron de 500 mg, 20 mg, 8 mg y 20 mg diarios para clozapina, olanzapina, risperidona y haloperidol, respectivamente. Con excepción de este último, las otras tres drogas se asociaron con mejoría sustancial en el puntaje total de la PANSS. Asimismo, la clozapina y la olanzapina fueron más eficaces que el haloperidol en mejorar los síntomas negativos. Los autores del ensayo concluyeron que tanto la clozapina como la olanzapina ejercen un efecto favorable aunque modesto en estos enfermos y aparentemente superior al de la risperidona. Aunque las diferencias fueron pequeñas, la clozapina fue el fármaco más eficaz en el manejo de los síntomas negativos. *Olanzapina* Es un nuevo antipsicótico atípico con acción sobre múltiples receptores. Varios estudios en sujetos con exacerbación aguda de esquizofrenia confirmaron la utilidad de la droga. Un estudio controlado con placebo en 152 enfermos mostró la superioridad de la olanzapina en dosis de 10 mg por día respecto del placebo en la mejoría de los síntomas positivos y negativos. Más aun, el perfil de seguridad fue semejante al del placebo. Otra investigación en 335 pacientes comparó dos dosis de olanzapina y haloperidol. La dosis más alta de olanzapina (12.5 a 17.5 mg diarios) se asoció con la reducción más sustancial de la SANS, en comparación con haloperidol y placebo. La dosis inferior (2.5 a 7.5 mg diarios) también tuvo un efecto mayor sobre el puntaje de la SANS en comparación con placebo. La olanzapina se asoció con menos efectos extrapiramidales que el haloperidol. Sin embargo, durante las 46 semanas de extensión del trabajo, se constató una superioridad significativa del haloperidol en la disminución de los síntomas negativos. Un amplio estudio internacional de 6 semanas de duración en aproximadamente 2 000 enfermos mostró que 5 a 20 mg diarios de olanzapina son superiores a 5 a 20 mg de haloperidol. El antipsicótico atípico fue más eficaz en términos del puntaje total de la BPRS y de síntomas negativos. El perfil de seguridad también fue más favorable con olanzapina. Un abordaje estadístico particular indicó una acción directa de la droga sobre las manifestaciones negativas. *Quetiapina* Se une a varios receptores pero no tiene efecto antimuscarínico. Un estudio a doble ciego en fase II reveló que 750 mg diarios de quetiapina son mejores que el placebo. Otro ensayo con 75, 150, 300, 600 y 750 mg por día de quetiapina, placebo y haloperidol reveló que todas las dosis de quetiapina –con excepción de la más baja– se asociaron con mejoría significativa de las escalas BPRS y CGI en comparación con placebo. En relación con los síntomas negativos, todas las dosis fueron mejores que el placebo con una distribución del efecto en forma de U (300 mg diarios se acompañaron de los mejores resultados). En cambio, la quetiapina no fue superior al haloperidol en ninguno de los parámetros evaluados. En otro trabajo, la eficacia de la quetiapina fue más alta que la de clorpromazina. En todos los estudios el perfil de seguridad fue superior en pacientes asignados a quetiapina respecto de los fármacos clásicos comparados. *Risperidona* Es fundamentalmente un bloqueante de los receptores D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> sin otras interacciones significativas con excepción del bloqueo de los receptores ALFA-adrenérgicos. La mejor evidencia de su eficacia deriva del *North American Risperidone Study*, que

evaluó el efecto de 2, 6, 10 o 16 mg por día de risperidona versus placebo en 388 enfermos internados por exacerbación esquizofrénica aguda. La mejoría de los síntomas negativos en la subescala de la PANSS fue sustancialmente mayor en los sujetos que recibieron 6 mg diarios de risperidona en comparación con placebo o haloperidol. Un estudio internacional evaluó varias dosis fijas de risperidona versus haloperidol. No se observó mayor eficacia del antipsicótico atípico. En otra investigación, el índice estimado de recidiva al año fue del 34% y del 60% en los grupos asignados a risperidona y haloperidol, respectivamente. Sertindol Ejerce predominantemente bloqueo de los receptores D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> sin otras interacciones importantes. También bloquea los receptores ALFA-1 adrenérgicos. El tratamiento durante 6 semanas con 8, 12 y 20 mg diarios de sertindol se asoció con mejoría más notoria de los síntomas positivos y negativos en sujetos con esquizofrenia aguda. En otra investigación, el sertindol fue superior al haloperidol en la reducción de la subescala PANSS de síntomas negativos. Uno de los trabajos más importantes comparó el efecto de tres dosis de sertindol, tres dosis de haloperidol y placebo. La eficacia del antipsicótico atípico fue comparable a la del haloperidol. Sólo el sertindol en dosis de 20 mg fue superior al placebo en la mejoría de los síntomas negativos. El perfil de seguridad fue semejante al del placebo pero superior al observado con haloperidol. El análisis estadístico confirmó que el sertindol tiene un efecto favorable directo sobre los síntomas negativos. Ziprasidona Es un bloqueante D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> que origina una inhibición significativa de la recaptación de serotonina y noradrenalina y acción agonista sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Estos mecanismos farmacológicos pueden asociarse con su eficacia antidepresiva y sobre los síntomas negativos. El fármaco, en dosis de 80 y 160 mg por día, fue significativamente más útil que el placebo en un estudio en casi 300 pacientes. Otras investigaciones que emplearon diversas dosis de ziprasidona mostraron los mismos resultados. En otro ensayo, la posibilidad de recaída fue sustancialmente más baja con 40, 80 y 160 mg de la droga en comparación con placebo. Zotepina Es un bloqueante combinado de los receptores D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> e inhibe la recaptación de noradrenalina. El fármaco fue superior al placebo en el tratamiento de los síntomas negativos, pero dada la mayor tolerabilidad en términos de manifestaciones extrapiramidales no queda claro aún si el beneficio es directamente atribuible al efecto favorable sobre los síntomas negativos. Metaanálisis En forma global, los metaanálisis confirman la superioridad de los antipsicóticos atípicos sobre el placebo. Sin embargo, en los ensayos en los que se compara su acción con la de un antipsicótico clásico –habitualmente haloperidol– no suele observarse una ventaja tan marcada como la que ocurre en términos de toxicidad. Un metaanálisis publicado en 1999 sobre 4 estudios con olanzapina, 6 con quetiapina, 9 con risperidona y 2 con sertindol, en comparación casi siempre con haloperidol, mostró la superioridad versus placebo. La olanzapina y la risperidona fueron superiores al haloperidol, mientras que la eficacia de este último fue comparable a la del sertindol. Otro análisis combinado de 6 trabajos a doble ciego con risperidona (en dosis de 4 a 8 mg por día) confirmó su superioridad. En estudios en pacientes con patología aguda, la mayor eficacia de amisulprida sobre placebo ha sido uniforme. En cambio, en los trabajos en los cuales se efectuó una comparación con antipsicóticos atípicos, no se registraron diferencias importantes. Un metaanálisis que abarcó 2 530 enfermos con síntomas negativos en 30 estudios aleatorizados y controlados confirmó la utilidad de la clozapina respecto de los antipsicóticos tradicionales.

### **Agentes antidepresivos**

Su papel en el tratamiento de las manifestaciones negativas de la esquizofrenia sigue en discusión. Los estudios al respecto dieron resultados discordantes y diversos aspectos metodológicos complican su comparación. Aun así deben tenerse en cuenta algunas consideraciones importantes. En primer lugar, estos fármacos nunca deben administrarse en forma de monoterapia sino en combinación con antipsicóticos, sin olvidar la posibilidad de interacciones farmacológicas (este riesgo es fundamentalmente cierto en el caso del tratamiento simultáneo con inhibidores de la recaptación de serotonina). La imipramina en combinación con antipsicóticos se asoció con mejoría de la depresión y de los síntomas negativos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han sido ampliamente investigados por la supuesta participación de la serotonina en la fisiopatología de la esquizofrenia. La evidencia sugiere asimismo una relación complementaria entre el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y la activación de los 5-HT<sub>1</sub>. En un estudio comparativo, la fluvoxamina fue de mayor utilidad que la maprotilina. En forma semejante, el agregado de 20 mg diarios de fluoxetina se acompañó de reducción significativa del puntaje de la escala BPRS respecto del placebo en pacientes medicados con un antipsicótico de depósito. La mejoría de los síntomas negativos no se correlacionó con los cambios en las manifestaciones positivas y de depresión. No obstante, el beneficio del tratamiento adyuvante con fluoxetina no pudo ser confirmado por otros grupos. En forma similar, el agregado de citalopram o sertralina no se asoció con mayor eficacia. En cambio, existe evidencia de que la mirtazapina, una droga con un perfil

psicofarmacológico interesante por sus efectos antagonistas sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub> y por acción agonista indirecta sobre los 5-HT<sub>1A</sub>, parece incrementar los efectos antipsicóticos del haloperidol y reducir las manifestaciones extrapiramidales.

### **Drogas experimentales**

**Fármacos con acción sobre el glutamato** El glutamato es la principal vía de excitación de las neuronas de la corteza, sistema límbico y tálamo, zonas potencialmente involucradas en la esquizofrenia. El receptor de glutamato tipo NMDA puede ser particularmente importante ya que su bloqueo en personas sanas reproduce las manifestaciones sintomáticas de la esquizofrenia, incluso síntomas negativos y alteración cognitiva y aumenta la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico. Los agentes que indirectamente incrementan la función del receptor NMDA reducen los síntomas negativos y mejoran la función cognitiva en sujetos con esquizofrenia tratados con antipsicóticos clásicos. Es posible entonces que la menor funcionalidad de los receptores NMDA sea un factor contribuyente en la etiopatogenia de la esquizofrenia. La D-cicloserina, un agonista parcial del NMDA, se asoció con resultados promisorios en algunos estudios pero no en otros. Asimismo, la glicina, un aminoácido esencial que funciona como agonista obligado de los receptores NMDA se acompaña de disminución de los síntomas negativos y mejoría del puntaje total de la BPRS, efectos no relacionados con alteraciones extrapiramidales o depresión. Sin embargo, un estudio que empleó 60 mg diarios de glicina en combinación con clozapina no mostró cambios significativos en los síntomas positivos o negativos. El piracetam (en dosis de 3 200 mg por día) modula positivamente los receptores de glutamato cuando se lo administra junto con haloperidol. La combinación parece ser más eficaz que el antipsicótico en forma aislada. **Estrógenos** Estudios en animales mostraron que los estrógenos modulan los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos y serotoninérgicos, principales involucrados en la etiopatogenia de la esquizofrenia. Los resultados de estudios epidemiológicos avalan la suposición de que estas hormonas pueden ser útiles en pacientes con psicosis. De hecho, la susceptibilidad de las mujeres a presentar la primera crisis de esquizofrenia es mayor durante el posparto y durante la menopausia, situaciones que se acompañan de menor nivel circulante de estrógenos. Es probable que los estrógenos reduzcan los niveles de dopamina en el estriado y modulen la sensibilidad y el número de los receptores dopaminérgicos. También modulan el sistema serotoninérgico al incrementar los genes del receptor 5-HT<sub>2A</sub> y el transportador de serotonina. **Drogas antiepilépticas y otras posibles opciones de tratamiento** El agregado de carbamazepina al tratamiento antipsicótico podría ser de cierto beneficio. Sin embargo, no debe olvidarse que el antiepiléptico se asocia con reducción de la concentración plasmática de haloperidol y otros antipsicóticos. El ácido valproico también podría ejercer un efecto favorable. No obstante, la información disponible al respecto no es concluyente. Lo mismo ocurre con los betabloqueantes y el litio.

### **Conclusiones y recomendaciones**

En general, los antipsicóticos atípicos parecen ser más eficaces que los clásicos sobre los síntomas negativos en esquizofrenia aguda, muy probablemente por efecto directo y no dependiente de la acción sobre otros hallazgos de la enfermedad. La amisulprida parece ser particularmente beneficiosa en este contexto. Sin embargo, aún se requieren más estudios para establecer con precisión el papel de estos fármacos, más si se tiene en cuenta que los resultados de los metaanálisis no son tan alentadores. La clozapina, muy bien catalogada por los médicos clínicos, no se asoció con resultados tan sorprendentes en las revisiones sistemáticas de ensayos al respecto. Es indudable que los antipsicóticos atípicos se acompañan de un mejor perfil de seguridad ya que se asocian significativamente con menos riesgo de efectos extrapiramidales. En relación con los antidepresivos, la evidencia disponible sugiere que la fluoxetina, la fluvoxamina y la mirtazapina podrían ser útiles cuando se administran simultáneamente con antipsicóticos, comenta por último el autor.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál es la principal ventaja de los antipsicóticos atípicos en comparación con los tradicionales, en el tratamiento de la esquizofrenia?**

- A. Menor frecuencia de manifestaciones extrapiramidales.*
- B. Mejoría sustancial de todos los síntomas.*
- C. Eficacia muy superior.*
- D. No tienen ninguna ventaja.*

**Respuesta Correcta**

---

Trabajos Distinguidos, Serie Salud Mental, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Psiquiatría (AAP) de Educación Médica Continua