

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

**Volumen 1, Número 4, Enero 2015**

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

**Artículos distinguidos**

**A- Prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos en niños con trastornos del espectro autista**  
Hilary Mack, SIIC ..... 4

**Informes seleccionados**  
**Reseñas seleccionadas**

**1 - Metabolismo del Glutamato en el Trastorno Depresivo Mayor**  
Abdallah C, Jiang L, Sanacora G y colaboradores  
American Journal of Psychiatry  
171(12):1320-1327, Dic 2014 ..... 8

**2 - Diabetes y Desempeño Cognitivo en una Muestra Nacional Representativa: The National Health and Aging Trends Study**  
Wennberg A, Gottesman R, Spira A y colaboradores  
International Psychogeriatrics  
26(10):1729-1735, Oct 2014 ..... 9

**3 - Comparación de la Neurocognición en Pacientes con Esquizofrenia Crónica Grave y Demencia Frontotemporal**  
Chan H, Stolwyk R, Velakoulis D y col.  
Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 48(9):828-837, Sep 2014 ..... 11

**4 - Tratamiento y Evolución de los Pacientes con Depresión y Respuesta Parcial a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): Análisis Post Hoc de los Resultados Obtenidos en el Estudio Observacional Europeo FINDER**  
Lenox-Smith A, Martinez J, Demyttenaere K y col.  
Journal of Affective Disorders 169:114-56, Dic 2014 ..... 12

**5 - Agomelatina en el Trastorno de Ansiedad Generalizada: Estudio Controlado con Placebo y de Comparador Activo**  
Stein D, Ahokas A, Olivier V y col.  
Journal of Clinical Psychiatry 75(4):362-368, Abr 2014 ..... 14

**6 - Neurodesarrollo o Neurodegeneración: Revisión sobre las Teorías de la Esquizofrenia**  
Pino O, Guilera G, Rojo E y col.  
Actas Españolas de Psiquiatría 42(4):185-195, 2014 ..... 15

**7 - Modulación del Sistema Serotoninérgico en el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor**  
Morrisette DA, Stahl SM  
CNS Spectrums 19(Supl. 1):54-68, Dic 2014 ..... 18

**8 - Perspectivas Preclínicas sobre los Criterios para el Diagnóstico de Trastorno por Estrés Postraumático Incluidos en el DSM-5**  
Tye S, Van Voorhees E, Hu C, Lineberry T  
Harvard Review of Psychiatry 23(1):51-58, Ene 2015 ..... 19

**Novedades seleccionadas**

**9 - La Depresión Puede Afectar el Abandono del Tabaquismo**  
Muzzi Cardozo Pawlina M, De Cássia Rondina R, Martínez Espinosa M, Botelho C  
Revista de Psiquiatría Clínica 41(4):101-105, 2014 ..... 22

**10 - Los Mecanismos Epigenéticos Parecen Estar Involucrados en la Formación de la Memoria**  
Dias BG, Maddox SA, Klengel T, Ressler KJ  
Trends in Neurosciences, Dic 2014 ..... 23

Más Novedades seleccionadas ..... 25  
Contacto directo ..... 26  
Autoevaluaciones de lectura ..... 27  
Respuestas correctas ..... 28

**Conexiones Temáticas**

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Psiquiatría, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	.....A, 4
Bioquímica	..... 1
Diabetología	..... 2
Endocrinología y Metabolismo	.....2, 11
Farmacología	..... 4, 5, 7
Genética Humana	..... 10
Geriatría	.....2
Medicina Familiar	.....A
Medicina Interna	.....2, 8
Medicina Farmacéutica	..... 4, 5, 7
Neurología	..... A, 2, 3, 6, 10, 11
Salud Mental	.....A, 1-11
Toxicología	..... 9





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

Colección  
**Trabajos Distinguidos**  
Serie  
**Psiquiatría**

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

**Dirección Honoraria**  
Amelia Musacchio de Zan

**Dirección Científica**  
Alberto Monchablón Espinoza

**Coordinación Científica**  
Andrés Zubrzycki

**Comité de expertos**

(en actualización)

Elías Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, Helena Calli, José Eduardo Carreño Rendueles, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Eduardo Cuenca Fernández, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, Jorge García Badaracco, José Giner, Leonardo Goijman, Isaac Guz, Teresinha Fatima Hassan Deitos, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Miguel Márquez, Andrea Márquez López Mato, Miguel Angel Materazzi, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alberto Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva, Jaime Smolovich, Carol Sonnenreich, Manuel Suárez Richards, Rafael Torres, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik.

**Fuentes científicas**

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina  
Acta Psiquiátrica Scandinavica  
Actas Españolas de Psiquiatría  
Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría  
y Ciencias Afines  
Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)  
Alcmeon  
American Journal of Medicine  
American Journal of Psychiatry  
American Journal on Mental Retardation (AJMR)  
Annals of Internal Medicine  
Archives of General Psychiatry  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Neurology  
Australian and New Zealand Journal of  
Psychiatry  
British Journal of Psychiatry  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Psychiatry  
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Neuropharmacology  
Clinical Psychology  
Clinical Psychology: Science and Practice  
Current Opinion in Neurobiology  
Current Opinion in Psychiatry  
Depression and Anxiety  
Drugs  
European Archives of Psychiatry and Clinical  
Neuroscience  
European Neuropsychopharmacology  
General Hospital Psychiatry  
German Journal of Psychiatry  
International Clinical Psychopharmacology  
International Journal of Psychoanalysis  
International Psychogeriatrics  
Jornal Brasileiro de Psiquiatría  
Journal of Anxiety Disorders  
Journal of Child and Adolescent  
Psychopharmacology  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Clinical Psychiatry  
Journal of Clinical Psychopharmacology  
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology  
Journal of Internal Medicine  
Journal of Nervous and Mental Disease  
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Journal of Neuropsychiatry and Clinical  
Neurosciences  
Journal of Pediatric Psychology  
Journal of Psychiatry and Neuroscience  
Journal of Psychopharmacology  
Journal of Sex Research  
Journal of Studies on Alcohol  
Journal of the American Academy of Child and  
Adolescent Psychiatry  
Journal of the American Medical Association (JAMA)  
Journal of the European College of  
Neuropsychopharmacology  
Journal of the Formosan Medical Association  
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)  
Kaohsiung Journal of Medical Sciences  
Lancet  
Medical Journal of Australia  
Medicina (Buenos Aires)  
Neurology  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Postgraduate Medical Journal  
Postgraduate Medicine  
Psiquis  
Psychiatric Annals  
Psychiatric Bulletin  
Psychiatric Rehabilitation Journal  
Psychiatry  
Psychiatry Research-Neuroimaging  
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes  
Psychology and Psychotherapy-Theory Research  
and Practice  
Psychosomatics  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Argentina de Clínica Psicológica  
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría  
Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana  
Salud(i)Ciencia – SIIC  
Schizophrenia Bulletin  
Science & Medicine  
Scientific American  
SIIC Data Bases  
Southern Medical Journal  
São Paulo Medical Journal  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo  
Trends in Neurosciences (TINS)  
World Psychiatry

**Consejo Superior**

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,  
Pablo Bazerque, Rafael Castro  
del Olmo, Marcelo Corti, Carlos  
Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C.  
Chachques, Blanca Diez, Bernardo  
Dosoretz, Ricardo Drut, Juan  
Enrique Duhart, Miguel Falasco,  
Germán Falke, Juan Gagliardi,  
J.G. de la Garza, Estela Giménez,  
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo  
Hirschon Prado, Rafael Hurtado,  
León Jaimovich, Miguel A. Largaía,  
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,  
Olindo Martino, Carlos Mautalén,  
José María Méndez Ribas, Alberto  
Monchablón Espinoza, Oscar Morelli,  
Amelia Musacchio de Zan, Roberto  
Nicholson, Domingo Palmero, Omar  
J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini,  
Eduardo Pro, María Esther Río de  
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,  
Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa  
Segura, Fernando Silberman,  
Artun Tchoulajman, Norberto  
Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo  
Trivi, Eduardo Vega, Alberto  
M. Woscoff, Roberto Yunes,  
Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siicosalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual  
en trámite. Hecho el depósito que establece  
la ley N° 11723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la opinión  
de sus firmantes o de los autores que  
han redactado los artículos originales, por  
lo que se deslinda a Gador S.A. de toda  
responsabilidad al respecto. Trabajos  
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas  
Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la  
Sociedad Iberoamericana de Información  
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción  
total o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en  
[www.siicosalud.com](http://www.siicosalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos en niños con trastornos del espectro autista

### *Obsessive-compulsive symptoms in children with autistic disorders*



*“La presencia de síntomas obsesivo-compulsivos en los niños con trastornos del espectro autista parece elevada. Dado que estos pacientes podrían beneficiarse con el tratamiento convencional del trastorno obsesivo-compulsivo, se requiere un importante índice de presunción para la detección de esta comorbilidad.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Hilary Mack**

Clinical Psychologist & Practice Supervisor in Psychology, Greenlane Clinical Centre; National and Specialist OCD Service for Young People, Maudsley Hospital, Londres, Reino Unido

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Londres, Reino Unido (especial para SIIC)

**SIIC: ¿Cuáles son las principales características del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en los pacientes pediátricos?**

HM: El TOC en los niños se caracteriza, como en los adultos, por pensamientos intrusivos recurrentes, impulsos o imágenes (obsesiones) y conductas repetitivas o estereotipadas que los individuos se sienten conducidos a realizar (compulsiones). Como en los adultos, el TOC en los niños quizás se describe mejor como un grupo heterogéneo de síndromes que se superponen en vez de una única alteración. De forma típica, estos síndromes se separan en al menos cuatro dimensiones de síntomas relativamente independientes: contaminación/limpieza, obsesiones/comprobaciones, simetría/ordenamiento y acaparamiento. Se observan diferencias entre los sexos en el TOC, ya que los niños tienen mayor probabilidad de manifestar obsesiones sexuales que las niñas, las cuales tienen mayor probabilidad de presentar síntomas de acaparamiento.

El TOC se inicia de modo característico en la niñez o la adolescencia, frecuentemente alrededor de los 10 años, y algunos sujetos jóvenes recuerdan haber experimentado síntomas cuando tenían 6 o 7 años. El TOC pediátrico puede ser tan angustiante y discapacitante como la enfermedad de los adultos, aunque es un frecuente problema secreto que no se reconoce ni se trata. Esto ocurre a pesar

de la disponibilidad de tratamientos eficaces, que incluyen la terapia cognitivo-conductual, con un inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) o sin él.

**¿Hay datos acerca de una relación entre el TOC y los trastornos del espectro autista (TEA)?**

Existe creciente información de que los niños con TEA tienen una mayor probabilidad que otros pacientes pediátricos de experimentar síntomas y trastornos de ansiedad, como el TOC. Se presume que este hecho se debe a una diátesis inducida por el estrés entre las vías biológicas compartidas y las tensiones que los individuos experimentan en el contexto de la tríada de limitaciones que caracterizan a los TEA (discapacidad en el lenguaje, impedimentos sociales, intereses repetitivos y estereotipados). Sabemos que los sujetos con TEA tienden a estar representados en forma excesiva en los grupos de pacientes con TOC y, en nuestra experiencia clínica, las conductas repetitivas características del TOC se pueden observar en los niños junto con las conductas repetitivas de los TEA. Como ejemplo, un niño con TOC y TEA podría coleccionar todos los DVD de su especial interés (un rasgo de TEA) mientras se siente obligado a controlar y volver a comprobar el orden en el cual se almacenan esos DVD (un rasgo de TOC). Vale la pena agregar que la presencia de TEA tiende a complicar la recuperación completa de un TOC, lo que hace a los niños que padecen ambas afecciones merecedores de una investigación cuidadosa.

**Describa por favor los objetivos y el diseño del estudio**

De acuerdo con nuestros conocimientos, este estudio ha sido el primer ensayo en el cual se compararon de forma sistemática los síntomas obsesivo-compulsivos de los niños con TOC y TEA en relación con otros pacientes pediátricos con TOC. Nuestro principal objetivo era analizar la prevalencia y la gravedad de los síntomas obsesivo-compulsivos en un grupo de niños que reunían

criterios tanto para TOC como para TEA, sobre la base de los resultados obtenidos en la *10-item Children's Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale* (CY-BOCS) y su escala auxiliar *Symptom Checklist* (CY-BOCS-SC). Comparamos esta cohorte con dos grupos pareados por sexo integrados por niños que reunían criterios sólo para TOC o para TOC y síndrome de Tourette (ST). Sobre la base de resultados previos en adultos con TEA y en niños con ST, esperábamos formas y gravedad similares de los síntomas obsesivo-compulsivos en los tres grupos.

### ***¿Qué tipo de síntomas obsesivo-compulsivos pudieron reconocerse en la población estudiada?***

En nuestros resultados se observó que los niños con TEA/TOC señalaron síntomas obsesivo-compulsivos muy similares en comparación con los pacientes que sólo tenían TOC y los niños con TOC y ST. No hubo diferencias entre los tres grupos en la prevalencia de los distintos tipos de obsesiones comprobadas con la escala CY-BOCS; en los niños con TOC y TEA se describió una gama similar de síntomas obsesivo-compulsivos en comparación con los pacientes que sólo tenían TOC o que presentaban TOC y ST. Los niños con TOC/TEA presentaban una tendencia a padecer menos obsesiones somáticas y los niños con TOC/ST tenían una tendencia a informar más obsesiones sexuales. Los participantes con TOC/ST se asociaban con una mayor probabilidad de presentar compulsiones de ordenamiento y acomodación, y se describió una tendencia en el grupo de TOC/TEA a informar menos compulsiones sobre juegos y supersticiones.

### ***Señale las diferencias encontradas entre los grupos en términos de la gravedad y la repercusión de los síntomas***

En nuestros resultados se demostró que los niños con TOC/TEA experimentaban síntomas que eran tan graves como aquellos de los niños de los otros grupos, tanto en términos de su gravedad como de su repercusión. No hubo diferencias entre las cohortes en relación con la gravedad total, de las obsesiones o de las compulsiones en la escala CY-BOCS. Los niños con TOC/TEA permanecían la misma cantidad de tiempo ocupados con obsesiones y compulsiones y experimentaban el mismo nivel de interferencia e incomodidad. Los niños con TOC y ST presentaban un menor control sobre sus compulsiones en comparación con los pacientes que sólo tenían TOC.

### ***¿Los resultados coincidieron con la información científica previa?***

Encontramos que el 3.8% de una muestra clínica numerosa de niños con TOC cumplía criterios de TEA. Este resultado coincide con recientes trabajos en adultos con

TOC e indica que los individuos con TEA parecen representados en forma excesiva en los grupos de pacientes con TOC. De forma similar a las investigaciones previas, nuestros resultados sugieren que podría haber diferencias en el tipo de síntomas obsesivo-compulsivos experimentados por los niños con TEA en relación con otros pacientes pediátricos con TOC. Verificamos una tendencia de los enfermos con TEA a informar menos obsesiones somáticas, lo que podría coincidir con la tendencia de las personas con TEA a referir menos síntomas físicos que otros individuos y una mayor pérdida general del enfoque de las molestias fisiológicas internas. También encontramos que los integrantes del grupo TOC/TEA tendían a señalar un menor número de conductas acerca de juegos y supersticiones, lo cual sugiere que estas compulsiones más abstractas podrían ocurrir con menor frecuencia en niños con un pensamiento más rígido y menos creativo. Curiosamente, los niños con TOC y ST informaron más compulsiones de ordenamiento y acomodamiento y una tendencia a las obsesiones sexuales, en comparación con los niños con sólo TOC y TOC/TEA. Esto coincide con la información existente, según la cual podría existir un subtipo o fenotipo de TOC relacionado con los tics, con repercusiones para el abordaje farmacológico de la enfermedad.

### ***¿Cuáles son las principales repercusiones para la práctica clínica?***

Si bien nuestro estudio tiene algunas limitaciones, los hallazgos tienen importantes repercusiones tanto para la práctica clínica como para la investigación. Desde una perspectiva de valoración, los clínicos necesitan estar advertidos de la posible comorbilidad del TOC y los TEA y de que los síntomas de TOC en el TEA pueden ser angustiantes y discapacitantes cuando están presentes. En términos de diferenciar entre ambos, nosotros empleamos la presencia de egosintonía en relación con los rituales, así como de ansiedad en relación con la reducción o la eliminación de los rituales, como guía para decidir la presencia de TOC. Desde la perspectiva del tratamiento, puede resultar terapéutico ayudar a la persona joven a comprender la naturaleza de sus obsesiones y compulsiones, y el papel que la ansiedad desempeña en el mantenimiento de estos síntomas. Es probable que los individuos con TOC y TEA comórbidos puedan beneficiarse con el tratamiento convencional del TOC, como los IRS y la terapia cognitivo-conductual. Esto es importante, ya que puede asociarse con una mejor funcionalidad de los sujetos con problemas múltiples y complejos. Se necesitan más estudios que apunten a efectuar adaptaciones a los protocolos existentes de tratamiento para considerar las características específicas del desarrollo de estos pacientes.

***La autora no manifiesta conflictos de interés.***

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicisalud.com

#### **Lista de abreviaturas y siglas**

TOC, trastorno obsesivo compulsivo; TEA, trastornos del espectro autista; CY-BOCS, *10-item Children's Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale*; CY-BOCS SC, *CY-BOCS Symptom Checklist*; ST, síndrome de Tourette.

#### **Cómo citar este artículo**

Mack H. Prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos en niños con trastornos del espectro autista. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 1(4):4-6, Ene 2015.

#### **How to cite this article**

Mack H. Obsessive-compulsive symptoms in children with autistic disorders. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 1(4):4-6, Ene 2015.

### **Autoevaluación del artículo**

El trastorno obsesivo compulsivo en los niños se caracteriza, como en los adultos, por pensamientos intrusivos recurrentes, impulsos o imágenes (obsesiones) y conductas repetitivas o estereotipadas que los individuos se sienten conducidos a realizar (compulsiones).

**¿Cuál de estas dimensiones de síntomas relativamente independientes se ve afectada en el trastorno obsesivo compulsivo en pacientes pediátricos?**

A, La simetría y el ordenamiento; B, El acaparamiento; C, Las obsesiones y comprobaciones; D, La contaminación y la limpieza;  
E, Todas son correctas.

**Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/119609](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/119609)**

**AVISO**

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 1 (2014) 8-21

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Metabolismo del Glutamato en el Trastorno Depresivo Mayor

Abdallah C, Jiang L, Sanacora G y colaboradores

Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

[Glutamate Metabolism in Major Depressive Disorder]

**American Journal of Psychiatry** 171(12):1320-1327, Dic 2014

*Los pacientes con depresión mayor presentan una disminución de la producción de energía oxidativa en las neuronas glutamatérgicas; esta reducción parece vincularse con procesos fisiopatológicos como la disfunción mitocondrial.*

La información disponible sobre la fisiopatología del trastorno depresivo mayor (TDM) es limitada. Si bien la mayoría de los estudios al respecto se realizó para investigar los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica, la neurotransmisión aminoacérgica y la función mitocondrial también parecen contribuir a la fisiopatología de la enfermedad. Según los resultados obtenidos en estudios clínicos realizados mediante resonancia magnética espectroscópica (RME), los pacientes con trastornos del estado de ánimo presentan alteraciones cerebrales del contenido de glutamato, glutamina y ácido gamma aminobutírico (GABA).

Entre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la alteración del nivel de neurotransmisores aminoacérgicos en caso de TDM se propone la modificación de la función de los astrocitos. Estas células están implicadas en el metabolismo y la depuración de GABA y glutamato mediante transportadores específicos. La glutamina también es transportada hacia las neuronas gabaérgicas, donde se convierte en glutamato y GABA debido a la acción de las enzimas glutaminasa y ácido glutámico descarboxilasa, respectivamente. Es decir, los trastornos de la neurotransmisión aminoacérgica asociados con la depresión mayor parecen ser secundarios a la alteración de los ciclos glutamato/glutamina y GABA/glutamina.

Más allá de su papel vinculado con el metabolismo energético celular, la mitocondria está involucrada en el metabolismo aminoacérgico y la función cerebral. Según los datos disponibles, existe una relación entre la modificación de los índices de liberación y reciclaje del glutamato y el ciclo de ácido tricarboxílico. En condiciones de vigilia y reposo cortical, cerca del

80% del metabolismo energético celular es destinado a dichos procesos; en consecuencia, la alteración mitocondrial puede ejercer efectos negativos sobre la neurotransmisión glutamatérgica y la función cerebral.

Los autores del presente estudio utilizaron una técnica de RME con carbono 13 (<sup>13</sup>C RME) con el objetivo de definir la presencia de alteraciones del ciclo de ácido tricarboxílico neuronal, del ciclo glutamato/glutamina y de la síntesis del GABA en pacientes con TDM.

### Pacientes y métodos

Participaron individuos de 18 a 65 años, que conformaron grupos con TDM y de control. Todos los participantes fueron evaluados desde el punto de vista clínico y psiquiátrico. En primer lugar, se realizó una exploración mediante RME de protón (<sup>1</sup>H) y luego mediante <sup>13</sup>C RME. Sólo fueron incluidos pacientes con TDM que no habían recibido tratamiento farmacológico durante las últimas cuatro semanas. El diagnóstico se confirmó mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* y la *21-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)*. También se aplicó el *Beck Depression Inventory* y la *Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)*.

La <sup>1</sup>H RME permitió medir el nivel cerebral de GABA, glutamato, glutamina, creatina, N-acetilaspártato y N-acetilaspártatilglutamato. También se cuantificó la cantidad de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. La <sup>13</sup>C RME se utilizó para evaluar el nivel de glutamato, glutamina y GABA a medida que transcurrió el tiempo en diferentes compartimentos cerebrales. Los compartimentos de interés fueron la astrogliá y las neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas. Asimismo, se analizó el índice de síntesis de GABA, el ciclo glutamato/glutamina y el ciclo del ácido tricarboxílico neuronal. A diferencia de la <sup>1</sup>H RME, la <sup>13</sup>C RME brinda información sobre el proceso dinámico del metabolismo de los neurotransmisores y la neurotransmisión.

### Resultados

Participaron 46 individuos. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad, el sexo y el índice de masa corporal de sus integrantes. El grupo con TDM presentó un cuadro de gravedad moderada acompañado por un nivel leve de ansiedad.

Los resultados de la <sup>13</sup>C RME indicaron que en la mayoría de los participantes el nivel de glutamina en estado estacionario fue inferior en comparación con lo observado para el glutamato. La depresión se asoció con una disminución del 26% de la producción energética mitocondrial en las neuronas



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

glutamatergicas. Las diferencias entre ambos grupos, correspondientes al ciclo de ácido tricarbóxico neuronal, fueron significativas, en tanto que no se hallaron diferencias significativas al considerar el ciclo glutamato/glutamina y la síntesis del GABA. Los resultados mencionados coincidieron con lo informado en otros estudios.

Los resultados de la <sup>1</sup>H RME indicaron una correlación significativa entre el nivel de glutamato y el ciclo glutamato/glutamina o el ciclo de ácido tricarbóxico neuronal, aunque sólo la primera asociación fue significativa al efectuar una corrección de Bonferroni. No se hallaron diferencias sustanciales entre los grupos en cuanto al nivel medio de los neurotransmisores aminoacídicos. No obstante, los niveles de GABA mostraron una tendencia de inferioridad entre los pacientes con depresión melancólica.

La cantidad de episodios de depresión mayor se correlacionó en forma negativa con la concentración de glutamato. También se halló una correlación negativa entre el resultado de la HAM-A y la concentración de glutamina. De todos modos, estas correlaciones no tuvieron lugar luego de realizar una corrección de Bonferroni.

## Discusión

Los resultados obtenidos permitieron indicar la disminución del nivel de producción de energía oxidativa en las neuronas glutamatérgicas en pacientes con depresión. En cambio, no se observaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar el ciclo glutamato/glutamina o la síntesis de GABA. Los niveles de glutamato se correlacionaron con el ciclo glutamato/glutamina y con la producción de energía neuronal. Por último, la concentración de glutamato se asoció en forma negativa con la cantidad de episodios depresivos, en tanto que la concentración de glutamina se asoció en forma negativa con el nivel de ansiedad.

La disminución de la producción de energía observada en el grupo con depresión coincide con la lentitud del metabolismo energético informada en otros estudios; esto parece vincularse con la disfunción mitocondrial. De hecho, en investigaciones anteriores se sugirió la existencia de disfunción mitocondrial, de aumento de la glucólisis y del nivel de lactato y de disminución del pH y el nivel de fosfocreatina cerebral en pacientes con trastornos del estado de ánimo. La reducción de la producción de energía neuronal podría reflejar la disminución de la actividad cortical.

La disminución del metabolismo energético, acompañada por niveles normales de glutamato/glutamina hallada en el presente estudio, puede explicarse al tener en cuenta la reducción generalizada de la función sináptica glutamatérgica asociada con la depresión; esto coincide con la disminución de la demanda energética. También es posible que se haya sobreestimado el balance glutamato/glutamina en el grupo con depresión, debido a un cambio del equilibrio entre el metabolismo neuronal y astrogliar. De hecho, se ha informado que la depresión mayor se asocia con cambios a nivel de la astrogliar.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la ausencia de una medición directa del metabolismo de la astrogliar. Además, la exclusión de los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico durante las últimas 4 semanas pudo haber afectado las características del grupo con TDM al excluir a aquellos con un nivel elevado de resistencia al tratamiento o con melancolía. Es necesario contar con estudios adicionales con el fin de obtener conclusiones definitivas al respecto.

## Conclusión

Los pacientes con depresión mayor presentan disminución de la producción de energía oxidativa en las neuronas glutamatérgicas. La reducción de la producción de energía mitocondrial en las neuronas glutamatérgicas parece deberse a procesos fisiopatológicos, como la disfunción mitocondrial, la disminución del nivel de actividad sináptica glutamatérgica y la alteración del acoplamiento metabólico entre las neuronas y la astrogliar. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto, concluyen los investigadores.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/144960](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/144960)

## 2 - Diabetes y Desempeño Cognitivo en una Muestra Nacional Representativa: The National Health and Aging Trends Study

Wennberg A, Gottesman R, Spira A y colaboradores

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, EE.UU.

[Diabetes and Cognitive Outcomes in a Nationally Representative Sample: The National Health and Aging Trends Study]

International Psychogeriatrics 26(10):1729-1735, Oct 2014

*La diabetes mellitus y la demencia son dos enfermedades frecuentes en la población de adultos mayores. Según los datos disponibles, parece existir una asociación entre ambos cuadros.*

Se estima que aproximadamente el 30% de los adultos mayores de 65 años residentes en los EE.UU. presenta diabetes mellitus tipo 2 (DBT) y que esta prevalencia aumentará en el futuro. La población de adultos mayores también presenta una frecuencia elevada de demencia, y la enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más frecuente. No obstante, hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre la naturaleza de la asociación entre la DBT y el funcionamiento cognitivo.

En el presente estudio se evaluó la asociación entre la DBT, el desempeño cognitivo y el diagnóstico de demencia en una muestra nacional representativa de beneficiarios de Medicare, de 65 años en adelante. Los autores propusieron que el diagnóstico de DBT se asociaría con disfunción cognitiva y mnemónica y con el diagnóstico de demencia.



## Pacientes y métodos

Los participantes formaban parte del *National Health and Aging Trends Study*, un ensayo prospectivo de cohortes realizado en beneficiarios de *Medicare*. La primera etapa del estudio incluyó una población de 8 245 individuos. Ante la imposibilidad de los pacientes de brindar la información solicitada, se contó con la ayuda de un allegado. El presente análisis incluyó a 7 606 individuos que contaron con información completa.

Los parámetros evaluados incluyeron el diagnóstico de DBT y demencia, definido de acuerdo con la información brindada por los pacientes o sus allegados. Los participantes que estaban en condiciones de hacerlo, completaron el *Word-List Memory Test*, con el fin de evaluar la memoria inmediata, y el *Clock Drawing Test*. Además, se solicitó a los participantes que clasificaran su desempeño mnemónico mediante una escala tipo Likert de 5 puntos. Los datos sociodemográficos considerados incluyeron el sexo, la edad, el origen étnico y el nivel educativo. También se evaluaron la presencia de otras enfermedades clínicas, el peso y el índice de masa corporal (IMC). Los síntomas depresivos se evaluaron mediante el *Patient Health Questionnaire-2*, en tanto que los síntomas de ansiedad se analizaron mediante la *Generalized Anxiety Disorder Scale 2*.

## Resultados

La mayoría de los participantes fue caucásica, de sexo femenino y tuvo entre 65 y 75 años. El 24% refirió el diagnóstico de DBT. Este diagnóstico se asoció con una probabilidad superior de no ser de origen caucásico, ser de sexo masculino, presentar un IMC elevado, un nivel mayor de depresión y ansiedad y la mayoría de las enfermedades clínicas evaluadas, con excepción de la osteoporosis en comparación con lo observado en ausencia de DBT. Además, los pacientes con DBT obtuvieron resultados significativamente peores ante la evaluación de la memoria inmediata y diferida y la aplicación del *Clock Drawing Test* y consideraron que tenían más trastornos mnemónicos en comparación con los pacientes sin DBT. La presencia de DBT también se asoció con una probabilidad superior de demencia, aunque dicha asociación no resultó significativa.

La consideración del origen étnico, la edad, el sexo, el nivel educativo, la depresión, la ansiedad, el IMC y las comorbilidades clínicas no modificó los resultados en cuanto a la asociación entre la DBT y el funcionamiento mnemónico. En cambio, luego de esta consideración, los resultados del *Clock Drawing Test* y la presencia de demencia no se asociaron en forma significativa con la DBT. La exclusión de los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular resultó en el aumento de la magnitud de efecto. En este caso, la DBT se asoció aún más con la disfunción mnemónica y con la obtención de resultados desfavorables en el *Clock Drawing Test*, pero la asociación entre la DBT y el diagnóstico de demencia no resultó significativa.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, el diagnóstico de DBT se asocia

con un desempeño mnemónico más negativo en comparación con lo observado en ausencia de la enfermedad. En cambio, no se verificó una asociación entre el diagnóstico de DBT y el de demencia. Según los investigadores, es importante que los profesionales evalúen los factores de riesgo de deterioro cognitivo y demencia antes de la aparición de síntomas manifiestos, cuando la intervención terapéutica resulte tardía. Los resultados obtenidos coinciden con lo hallado en el *Framingham Heart Study*. No obstante, a diferencia de lo informado en otros trabajos, los autores no hallaron una asociación entre la DBT y la demencia.

En el *Honolulu-Asia Aging Study* se encontró una asociación entre la EA y la afectación de la regulación de la insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina. Además, la DBT se asoció con la atrofia de áreas cerebrales afectadas en pacientes con EA y con la modificación de la depuración de beta amiloide y de la fosforilación de la proteína tau, que generan los haces neurofibrilares y las placas, característicos de la EA. Finalmente, se informó que la hiperinsulinemia y el aumento de la resistencia a la insulina favorecen la aparición de EA.

De acuerdo con la información disponible, los pacientes con DBT conforman una población adecuada para la aplicación de estrategias preventivas destinadas a disminuir el riesgo de demencia y deterioro cognitivo. La mejoría del control metabólico en presencia de DBT se asocia con beneficios en términos de desempeño cognitivo y volumen cerebral total. Puede indicarse que el control de la DBT y las intervenciones cognitivas tempranas resultan beneficiosos para disminuir la carga de ambas enfermedades, es decir, de la DBT y la demencia. Esto es importante tanto en términos clínicos como de costos económicos.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacan que el diagnóstico de DBT y demencia se realizó de acuerdo con la información aportada por los pacientes. Además, no se contó con registros sobre la duración de la DBT, el uso de insulina o el nivel de control de la DBT, aunque dichas variables se asocian con el desempeño cognitivo. Es posible que los resultados obtenidos se asocien con la subestimación de la magnitud de asociación de la DBT y el desempeño cognitivo. Así, aclaran que es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas sobre la contribución de la DBT en el deterioro cognitivo.

## Conclusión

De acuerdo con lo observado en la población general de adultos mayores estadounidenses, el diagnóstico de DBT se asocia con deterioro cognitivo. Este hallazgo resulta importante si se considera que la prevalencia de DBT es elevada y creciente. En consecuencia, los adultos de mediana edad y los adultos mayores constituyen un objetivo apropiado para la aplicación de estrategias terapéuticas tempranas y preventivas destinadas a disminuir la progresión hacia el deterioro cognitivo.



### 3 - Comparación de la Neurocognición en Pacientes con Esquizofrenia Crónica Grave y Demencia Frontotemporal

Chan H, Stolwyk R, Velakoulis D y col.

Monash University, Melbourne, Australia

[Comparing Neurocognition in Severe Chronic Schizophrenia and Frontotemporal Dementia]

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry  
48(9):828-837, Sep 2014

*Los pacientes con esquizofrenia crónica grave parecen presentar un perfil de trastornos cognitivos similar en comparación con lo observado en personas con demencia frontotemporal; no obstante, es necesario contar con más información para obtener conclusiones definitivas al respecto.*

La esquizofrenia fue conceptualizada en 1896 por Kraepelin, cuando describió el cuadro de "demencia precoz", una enfermedad de inicio en la adolescencia o la adultez joven, con curso progresivo, que culminaba en la demencia. Recientemente, otros autores consideraron el concepto de demencia vinculada con la esquizofrenia, especialmente ante la necesidad de internación recurrente o prolongada y dependencia de terceros para llevar a cabo las actividades básicas cotidianas. En estos casos, el cuadro es grave y crónico y se asemeja a la demencia precoz descrita por Kraepelin, por lo cual se denominó "esquizofrenia kraepeliniana". Es decir, existen datos clínicos que permiten describir un cuadro de demencia en pacientes esquizofrénicos crónicos, disfuncionales, con trastornos cognitivos graves y deterioro continuo. No obstante, no queda claro si estos pacientes deben recibir el diagnóstico de demencia.

La demencia frontotemporal es la variante conductual de la degeneración lobar frontotemporal y genera numerosos casos de demencia presenil asociada con la afectación de los lóbulos frontal y temporal, al igual que lo observado en caso de esquizofrenia. Esto se asocia con disfunción ejecutiva, síntomas neuropsiquiátricos tempranos, apatía y aplanamiento afectivo y falta de empatía y conciencia de enfermedad. Los pacientes más jóvenes con demencia frontotemporal pueden presentar síntomas psicóticos al inicio de la enfermedad, que se asocian con un diagnóstico erróneo de esquizofrenia. No obstante, se propuso que existen mecanismos causales en común entre la esquizofrenia temprana y la demencia frontotemporal tardía: ambas enfermedades se asocian con atrofia cerebral, disfunción ejecutiva y déficit mnemónico.

En la actualidad, se acepta que algunos pacientes esquizofrénicos crónicos, graves, presentan un curso progresivo que coincide con la demencia precoz descrita por Kraepelin. Estos cuadros parecen tener más características en común con la demencia frontotemporal en comparación con otros subtipos de esquizofrenia.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de analizar la información neuropsicológica recabada durante una década mediante la evaluación de

pacientes con cuadros de esquizofrenia grave y crónica o demencia frontotemporal. El objetivo de los autores fue comparar las características neuropsicológicas de ambos cuadros. Los investigadores propusieron que no existirían diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar la mayoría de los dominios neuropsicológicos, aunque los pacientes con demencia frontotemporal parecen presentar un desempeño significativamente desfavorable al evaluar el funcionamiento ejecutivo. Finalmente, los expertos propusieron que la equivalencia entre ambos grupos reflejaría una superposición significativa en cuanto a la mayoría de los dominios cognitivos.

#### Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Neuropsiquiatría del *Royal Melbourne Hospital*, un centro especializado de referencia para la evaluación y el tratamiento de los pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas. El proceso diagnóstico incluyó la realización de evaluaciones clínicas, neuropsiquiátricas, neurológicas, neuropsicológicas, ocupacionales y mediante diagnóstico por imágenes, según la necesidad de cada paciente. También se recabó información mediante la revisión de las historias clínicas y la entrevista a los allegados. El diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y demencia frontotemporal se llevó a cabo de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición, texto revisado, del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR).

Las evaluaciones realizadas resultaron en la identificación de 41 pacientes con esquizofrenia crónica o trastorno esquizoafectivo y 35 sujetos con demencia frontotemporal. Todos los pacientes esquizofrénicos y el 47% de los sujetos con demencia frontotemporal recibían antipsicóticos atípicos, como la olanzapina, la quetiapina, la flufenazina, el aripiprazol y la risperidona, entre otros. Cada paciente fue evaluado desde el punto de vista neuropsicológico. Los resultados obtenidos mediante dicha evaluación se compararon en términos de dominios cognitivos.

#### Resultados

De acuerdo con los resultados obtenidos, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de edad, sexo, nivel educativo y funcionamiento cognitivo. Los pacientes esquizofrénicos tuvieron una enfermedad significativamente más prolongada. Además, los grupos difirieron significativamente al evaluar el funcionamiento ejecutivo, que fue más desfavorable en caso de esquizofrenia. El tratamiento administrado se asoció con el desempeño mnemónico. La evaluación del perfil cognitivo de cada grupo arrojó resultados similares, caracterizados por un nivel menor de afectación atencional y un nivel mayor de afección de la velocidad de procesamiento, la memoria inmediata y la fluidez verbal.

El análisis de equivalencia llevado a cabo indicó un nivel elevado de coincidencia entre ambos grupos ante

la valoración de la memoria inmediata, la capacidad atencional y la capacidad de retención. La coincidencia correspondiente al razonamiento verbal, la fluidez, la inhibición y el nombramiento fue intermedia, en tanto que la equivalencia más baja tuvo lugar al considerar el cambio atencional.

### Discusión

Los resultados obtenidos permitieron confirmar en gran medida la hipótesis planteada por los autores; es decir, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el desempeño cognitivo. Las diferencias más acentuadas tuvieron lugar ante la valoración del funcionamiento ejecutivo, aunque sólo se hallaron diferencias significativas vinculadas con el cambio atencional, que fue más desfavorable en los pacientes esquizofrénicos. Los investigadores indican que, en líneas generales, los pacientes con esquizofrenia crónica y aquellos con demencia frontotemporal presentan un desempeño cognitivo similar.

Los hallazgos mencionados coinciden con lo informado por otros autores. No obstante, a diferencia de lo informado en otros estudios, la capacidad para lograr un cambio atencional fue significativamente menor entre los pacientes esquizofrénicos en comparación con aquellos con demencia frontotemporal. En este sentido, otros investigadores informaron que esta capacidad es significativamente menor en presencia de demencia frontotemporal. De todos modos, es posible que las diferencias mencionadas se vinculen con las características de las poblaciones evaluadas en cada estudio. Además, todos los pacientes analizados habían sido derivados para su evaluación neuropsiquiátrica debido a que presentaban deterioro cognitivo y funcional. Esto aporta homogeneidad a la población y a los resultados.

El tipo de esquizofrenia que presentaban los participantes evaluados en el presente estudio se asemeja en gran medida a la demencia precoz descrita por Kraepelin y permite indicar la existencia de un cuadro de demencia asociado con la esquizofrenia, aun en pacientes relativamente jóvenes. Estos y otros resultados también permiten indicar que este cuadro de demencia no depende de la edad; tampoco sigue un patrón neurodegenerativo clásico. Algunos autores sugieren que existe un subtipo de esquizofrenia crónica caracterizada por un cuadro de demencia de progresión lenta.

Los pacientes con demencia frontotemporal y esquizofrenia presentaron déficit cognitivo grave y similar. No obstante, la esquizofrenia se asoció con la disminución significativa de la capacidad de cambio atencional en comparación con lo observado en presencia de demencia frontotemporal. Dada la ausencia de un patrón sistemático de funcionamiento ejecutivo, esta característica no sería de utilidad para distinguir a los pacientes con esquizofrenia crónica de aquellos con demencia frontotemporal. Sin embargo, el funcionamiento ejecutivo es un dominio cognitivo amplio e incluye numerosos subdominios que deber analizarse en profundidad con el fin de identificar un patrón característico para cada población.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca su naturaleza retrospectiva. En segundo lugar, la cantidad de pacientes incluidos fue relativamente escasa. Además, los resultados no pueden generalizarse a todos los pacientes con esquizofrenia crónica. Tampoco se incluyó un grupo de referencia integrado por pacientes con un proceso neuropatológico diferente. Por último, todos los sujetos esquizofrénicos recibían tratamiento farmacológico, en tanto que esto sólo tuvo lugar en la mitad de los pacientes con demencia frontotemporal. Si bien esta discrepancia se tuvo en cuenta, es necesario contar con estudios adicionales que consideren las dosis de las drogas en equivalentes de clorpromazina.

### Conclusión

Algunos pacientes con esquizofrenia crónica grave presentan un déficit cognitivo similar al observado en sujetos con demencia frontotemporal.

 + Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/144962](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/144962)

## 4 - Tratamiento y Evolución de los Pacientes con Depresión y Respuesta Parcial a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): Análisis Post Hoc de los Resultados Obtenidos en el Estudio Observacional Europeo FINDER

Lenox-Smith A, Martínez J, Demyttenaere K y colaboradores

University Psychiatric Center Kuleuven-Campus Gasthuisberg, Lovaina, Bélgica y otros centros participantes

[Treatment and Outcomes for Patients with Depression Who Are Partial Responders to SSRI Treatment: Post-Hoc Analysis Findings from the FINDER European Observational Study]

Journal of Affective Disorders 169:149-156, Dic 2014

*Una proporción notoria de pacientes depresivos no alcanzan la remisión con el primer esquema terapéutico administrado. En estos casos, es importante vigilar el cuadro clínico y realizar los cambios terapéuticos necesarios para lograr una evolución favorable.*

El tratamiento de los pacientes con depresión tiene como objetivo principal lograr la remisión, es decir, un puntaje menor o igual a 7 en la *Hamilton Rating Scale of Depression* (HAM-D). No obstante, dicho objetivo no es sencillo de alcanzar.

La respuesta parcial al tratamiento se define en presencia de una mejoría clínicamente significativa, acompañada por síntomas residuales. Tanto los síntomas residuales como la ausencia de remisión se asocian con una disfunción continua, aumento del riesgo de recaídas, curso crónico y costo económico significativo. Entre los factores que disminuyen la probabilidad de remisión se incluyen la cronicidad de la depresión, la cantidad y la duración de los episodios depresivos y la presencia de comorbilidades como la ansiedad.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la prevalencia y las consecuencias de la respuesta parcial al tratamiento en caso de depresión. Los autores analizaron los factores demográficos y de otra índole implicados en la ausencia de respuesta, la respuesta parcial y la remisión. Dicho análisis fue realizado según la información obtenida en el estudio europeo observacional *Factors Influencing Depression Endpoints Research* (FINDER). Se prestó especial atención a los pacientes que respondieron en forma parcial a la monoterapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), fármacos de primera línea en caso de depresión.

### Pacientes y métodos

El estudio FINDER tuvo una duración de seis meses y fue realizado con el objetivo de comprender los factores que afectan la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes que iniciaban el tratamiento con un ISRS debido a la aparición de una recurrencia depresiva. La evaluación de los pacientes tuvo lugar mediante la subescala de depresión de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-D), el *36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) y el *28-item Somatic Symptom Inventory* (SSI).

Para realizar el presente análisis, los autores seleccionaron a los pacientes que presentaban depresión, es decir, un puntaje mayor de 10 en la HADS-D, y que habían recibido sólo monoterapia con ISRS. Los casos de depresión fueron clasificados según la presencia de remisión o respuesta parcial o la ausencia de respuesta de acuerdo con el puntaje de dicha escala. La evolución clínica y funcional de los pacientes fue analizada según la categoría de respuesta a los tres y a los seis meses de seguimiento. También se estudiaron las características iniciales de los integrantes de cada grupo.

### Resultados

El análisis llevado a cabo incluyó una población de 1 147 pacientes. Luego de tres meses de seguimiento, el 29.4%, 27.6% y 39.3% de los participantes no habían respondido al tratamiento, lo habían hecho en forma parcial o habían alcanzado la remisión. Los sujetos que presentaron respuesta parcial a los tres meses fueron reevaluados a los seis meses de seguimiento. En esta instancia, el 12.9% no presentó respuesta al tratamiento, en tanto que el 31.2% manifestó respuesta parcial y el 47.6% alcanzó la remisión.

Los pacientes que lograron la remisión tuvieron una probabilidad superior de tener un empleo remunerado, en comparación con aquellos que respondieron en forma parcial. Además, el nivel educativo fue superior entre los individuos que presentaron respuesta parcial, en comparación con los que no respondieron al tratamiento. También se observó una diferencia significativa en términos de respuesta según la presencia de enfermedades crónicas. Los pacientes que tuvieron respuesta parcial eran de mayor edad que aquellos que lograron la remisión.

La respuesta parcial tuvo lugar en sujetos con puntajes significativamente superiores en la HADS-D y

el componente físico del SF-36, en comparación con lo observado en ausencia de respuesta. La respuesta parcial se asoció con un puntaje significativamente superior, en comparación con la remisión, al considerar los resultados de las escalas HADS-D y HADS-A. En cambio, se obtuvieron puntajes significativamente inferiores en el componente físico del SF-36 en presencia de respuesta parcial, con respecto a lo observado entre los pacientes en remisión. La comparación de los resultados obtenidos a los seis meses de seguimiento indicó un porcentaje superior de individuos con empleo remunerado y un nivel educativo mayor en el grupo que alcanzó la remisión, en comparación con lo observado en caso de respuesta parcial. Además, la respuesta parcial se asoció con la atención más frecuente por parte de un especialista, en comparación con la ausencia de respuesta al tratamiento.

La mayoría de los pacientes que alcanzaron la respuesta parcial a los tres meses de seguimiento continuaron el tratamiento con ISRS hasta los seis meses de seguimiento. En general, el esquema terapéutico no fue modificado. El 10.9%, 32.4% y 56.3% de los participantes que presentaron respuesta parcial a los tres meses de seguimiento no lograron la respuesta, continuaron en respuesta parcial o alcanzaron la remisión a los seis meses de seguimiento, respectivamente.

La calidad de vida observada entre los pacientes con respuesta parcial a los tres meses de seguimiento fue significativamente peor que la de aquellos que lograron la remisión, pero significativamente superior en comparación con los sujetos que no respondieron al tratamiento. En presencia de respuesta parcial, el porcentaje de pacientes con un empleo remunerado fue significativamente superior, con respecto a lo observado en ausencia de respuesta, y significativamente inferior a lo hallado entre los individuos en remisión. También se verificó un porcentaje significativamente superior de pérdida de trabajo en caso de respuesta parcial, en comparación con lo observado en el grupo que logró la remisión. De acuerdo con lo registrado a los seis meses de seguimiento, el resultado del SF-36 fue significativamente mejor entre los pacientes que presentaron remisión que entre aquellos con respuesta parcial. Lo mismo se observó al comparar a este último grupo frente al grupo de pacientes que no respondieron al tratamiento.

### Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio y en coincidencia con lo informado por otros autores, la respuesta parcial al tratamiento inicial con un ISRS en presencia de depresión es frecuente. Es posible indicar una asociación entre la calidad de vida y la remisión, así como entre la ausencia de remisión y la presencia de comorbilidades. De manera similar, los pacientes con depresión que no logran la remisión utilizan recursos de salud en forma significativa.

Si bien la calidad de vida de los sujetos que presentaron respuesta parcial fue menor que la de aquellos que lograron la remisión, no se observaron

cambios del esquema terapéutico. De hecho, la mayoría de los pacientes que no alcanzaron la remisión a los tres meses continuaron el mismo esquema hasta los seis meses de seguimiento, a pesar de no mejorar desde el punto de vista clínico. La reticencia para modificar el tratamiento de los sujetos depresivos observada en el estudio europeo también fue verificada en otras investigaciones. No obstante, la *American Psychiatric Association* recomienda que, en ausencia de mejorías clínicas luego de 8 a 16 semanas, se modifique el esquema terapéutico. Por lo tanto, la continuidad del tratamiento con ISRS ante la falta de remisión no coincide con las recomendaciones vigentes.

Al igual que en otros estudios, en el presente análisis pudo demostrarse una asociación entre la ausencia de remisión y la disfunción laboral en caso de depresión. Dicha disfunción se ve reflejada en el ausentismo laboral, el mal desempeño y la pérdida del trabajo. Entre las limitaciones del estudio FINDER se destaca su diseño observacional y la ausencia de análisis multivariados.

### Conclusión

La respuesta parcial a la monoterapia con ISRS es frecuente en pacientes con depresión luego de tres meses de seguimiento, y se asocia con una evolución más desfavorable, en comparación con lo observado en caso de remisión. En general, los sujetos que responden en forma parcial al tratamiento con ISRS continúan el mismo esquema hasta los seis meses de seguimiento, aunque los índices de remisión sean insuficientes. En consecuencia, es importante que los profesionales consideren la necesidad de modificar el tratamiento con el fin de asegurar la remisión en pacientes con depresión.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144961](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144961)

## 5 - Agomelatina en el Trastorno de Ansiedad Generalizada: Estudio Controlado con Placebo y de Comparador Activo

Stein D, Ahokas A, Olivier V y colaboradores

Groote Schuur Hospital, Ciudad del Cabo, Sudáfrica; University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

[Agomelatine in Generalized Anxiety Disorder: An Active Comparator and Placebo-Controlled Study]

*Journal of Clinical Psychiatry* 75(4):362-368, Abr 2014

*La agomelatina es un antidepresivo con un mecanismo novedoso de acción, cuya administración resulta beneficiosa para el tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Más allá de su eficacia, la droga brinda ventajas en términos de tolerabilidad.*

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es el trastorno de ansiedad más frecuente. Estos pacientes presentan un cuadro clínico caracterizado por nivel elevado de ansiedad, preocupación excesiva y síntomas somáticos, frecuentemente en comorbilidad con otras

enfermedades. Si bien existen diferentes tipos de drogas empleadas para el tratamiento de los pacientes con TAG, como los antidepresivos, los antipsicóticos y las benzodiazepinas, muchos de ellos no responden en forma adecuada.

La agomelatina es una droga antidepresiva con un mecanismo novedoso de acción que presenta un nivel adecuado de eficacia y tolerabilidad. La droga resulta eficaz para el tratamiento de los pacientes con síntomas de depresión y ansiedad. De acuerdo con la información existente, su administración parece beneficiosa en presencia de TAG. No obstante, es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas sobre la eficacia de la agomelatina en pacientes con TAG.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de confirmar la superioridad de la agomelatina en comparación con el placebo luego de 12 semanas de tratamiento en pacientes con TAG. Además del grupo placebo se incluyó un grupo control tratado con escitalopram, droga de eficacia demostrada en caso de TAG. En segundo lugar, los autores evaluaron los índices de respuesta y remisión, los efectos de la droga sobre el funcionamiento social y el sueño y la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento.

### Pacientes y métodos

Participaron 412 pacientes ambulatorios, de 18 a 65 años, con TAG, atendidos en centros ubicados en diferentes países. El diagnóstico de TAG y otras comorbilidades psiquiátricas se realizó mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Además, los pacientes se evaluaron mediante la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS), la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD) y la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*.

Se llevó a cabo una distribución aleatoria para administrar agomelatina, escitalopram o placebo durante 12 semanas. La dosis de agomelatina y escitalopram se aumentó en la cuarta semana según la respuesta al tratamiento. La interrupción del tratamiento tuvo lugar a las 12 semanas de seguimiento y fue paulatina para el escitalopram y abrupta para la agomelatina, ya que esta última droga no genera síntomas ante este tipo de interrupción.

El parámetro principal de evaluación fue el puntaje total de la HARS. En segundo lugar se evaluó el resultado de la escala *Clinical Global Impressions Severity of Illness* (CGI-S) y *CGI Improvement*. También se evaluaron el puntaje de las subescalas de ansiedad somática y psíquica de la HARS y los puntajes de depresión y ansiedad de la HAD. Otras escalas aplicadas incluyeron el *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* y la *Sheehan Disability Scale* (SDS). La seguridad del tratamiento se evaluó según la aparición de efectos adversos y la modificación de los signos vitales y de los parámetros de laboratorio y electrocardiográficos.

### Resultados

Ciento treinta y nueve, 131 y 142 pacientes recibieron agomelatina, placebo o escitalopram, respectivamente.

No obstante, el 79.6% de ellos completó el estudio, principalmente debido a cuestiones de eficacia y tolerabilidad. La media de edad fue de 42.6 años y la mayoría de los pacientes fue de sexo femenino. Los grupos no difirieron en términos clínicos o demográficos. La dosis de agomelatina y escitalopram debió aumentarse en el 15.5% y 8.2% de los pacientes, respectivamente.

El puntaje total de la HARS disminuyó en forma significativa entre los pacientes tratados con agomelatina y escitalopram en comparación con lo observado ante la administración de placebo. Los índices de respuesta y remisión también indicaron la superioridad significativa de ambas drogas frente al placebo. La ventaja de las drogas frente al placebo también tuvo lugar al evaluar al subgrupo de pacientes con ansiedad grave.

El tratamiento con agomelatina o escitalopram se asoció con la mejoría significativa de los síntomas psíquicos y somáticos del TAG en comparación con la administración de placebo. La aplicación de la escala CGI-S indicó la superioridad de las drogas frente al placebo, al igual que los resultados de la HAD correspondientes a la ansiedad y a la depresión. El puntaje de la SDS permitió apreciar una mejoría significativa del funcionamiento de los pacientes tratados con agomelatina o escitalopram en comparación con lo observado en el grupo placebo. No obstante, la mejoría del sueño y de la conducta sólo tuvo lugar entre los pacientes tratados con agomelatina.

No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos al evaluar el porcentaje de pacientes que presentó al menos un evento adverso. Los cuadros observados con mayor frecuencia fueron las cefaleas, la nasofaringitis y la diarrea. La diarrea fue más frecuente ante la administración de agomelatina en comparación con placebo. La somnolencia y las náuseas también fueron más frecuentes ante la administración de agomelatina en comparación con el placebo. La mayoría de los eventos adversos fue leve a moderada. Los eventos adversos graves tuvieron lugar en el 0.7%, 3.1% y 4.3% de los pacientes que recibieron agomelatina, placebo y escitalopram, respectivamente. El tratamiento con agomelatina se asoció con menor frecuencia de interrupciones vinculadas con la aparición de eventos adversos en comparación con la administración de placebo y escitalopram. No se observaron cambios significativos de los parámetros de laboratorio durante el estudio, aunque 2 pacientes tratados con agomelatina y 2 sujetos que recibieron escitalopram presentaron un aumento notorio del nivel de enzimas hepáticas que se normalizó una vez interrumpidas las drogas. Por último, no se observaron cambios significativos de los signos vitales y de los parámetros electrocardiográficos.

## Discusión

Los resultados obtenidos permitieron indicar la eficacia y la tolerabilidad adecuadas del tratamiento a corto plazo con 25 a 50 mg/día de agomelatina para los pacientes con TAG. La droga resultó eficaz al considerar

los parámetros principal y secundario de evaluación y coincidió con la utilidad del escitalopram. Los beneficios de la agomelatina parecen especialmente considerables en pacientes con cuadros de ansiedad grave. Este hallazgo coincide con lo informado por otros autores sobre la superioridad de la agomelatina en comparación con otras drogas antidepresivas en pacientes con depresión ansiosa.

El beneficio de la agomelatina tuvo lugar sobre los síntomas psíquicos y somáticos asociados con el TAG. Otros autores también informaron este resultado; esto es importante, ya que los pacientes con TAG requieren un tratamiento integral. Otro efecto positivo de la agomelatina fue la mejoría del sueño. En este sentido, debe tenerse en cuenta que los trastornos del sueño integran los criterios para el diagnóstico de TAG y constituyen un síntoma significativo que requiere tratamiento, dado que afecta el funcionamiento de los pacientes. En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, el tratamiento con agomelatina fue bien tolerado. Las características mencionadas posicionan a la droga en un lugar privilegiado dentro de las opciones para el tratamiento farmacológico de los pacientes con TAG.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionan que los pacientes incluidos en el ensayo pueden no ser representativos de la población atendida en la práctica clínica. En segundo lugar, no se aplicaron parámetros objetivos para la evaluación de los trastornos del sueño; en cambio, dichos cuadros se evaluaron de manera subjetiva, según lo informado por los pacientes.

## Conclusión

La agomelatina es una droga eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con TAG.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/145202](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/145202)

## 6 - Neurodesarrollo o Neurodegeneración: Revisión sobre las Teorías de la Esquizofrenia

*Pino O, Guíllera G, Rojo E y colaboradores*

Hospital General de Granollers, Barcelona, España; Universidad de Barcelona, Barcelona, España

*[Neurodesarrollo o Neurodegeneración: Revisión sobre las Teorías de la Esquizofrenia]*

**Actas Españolas de Psiquiatría** 42(4):185-195, 2014

*Existen múltiples factores involucrados en la etiopatogenia de la esquizofrenia, cuya integración no resulta sencilla debido a la falta de información concluyente al respecto. Es posible que la esquizofrenia sea una enfermedad de etiología múltiple.*

El estudio de la etiopatogenia de la esquizofrenia comenzó a principios del siglo XX. Desde entonces se acumuló una cantidad considerable de información

vinculada con la neurobiología, la genética y la neurogénesis, que permitió, en cierta medida, conocer los trastornos neuronales asociados con la enfermedad. La hipótesis del neurodesarrollo permite explicar hallazgos como el aumento de la prevalencia de esquizofrenia ante la exposición a factores prenatales y posteriores al nacimiento, entre otros; no obstante, esta hipótesis no resulta suficiente para explicar otros aspectos de la enfermedad.

Según los trabajos de Kraepelin, la esquizofrenia es una enfermedad degenerativa. En coincidencia, la neurodegeneración asociada con la enfermedad se corroboró en estudios sobre la neurotoxicidad, los trastornos cerebrales morfológicos y el efecto de los antipsicóticos sobre la progresión de la enfermedad. De todos modos, hasta el momento no existe una teoría concluyente sobre el origen de la esquizofrenia.

En el presente estudio se analizó la información disponible sobre las teorías del neurodesarrollo y de la neurodegeneración con el objetivo de esclarecer su importancia en cuanto a la etiopatogenia de la esquizofrenia.

### Hipótesis del neurodesarrollo anormal

Según la hipótesis del neurodesarrollo anormal, la esquizofrenia tiene una evolución diacrónica de acuerdo con la cual el individuo nace con determinados factores genéticos, cuya interacción con el entorno afecta el desarrollo cerebral. Luego, la acción de factores adicionales externos o internos favorece la aparición de la enfermedad. Es decir, la acción de un primer factor altera el neurodesarrollo y provoca un estado de vulnerabilidad que favorece la acción de otros factores nocivos y la aparición del cuadro psicótico. Ambas instancias de afectación resultan importantes.

Según los datos existentes, la exposición a ciertas enfermedades, como la rubéola durante el embarazo, puede favorecer la aparición de esquizofrenia.

Además, se halló una asociación entre el nacimiento en primavera o invierno y la aparición de la enfermedad. El tamaño de las ciudades de nacimiento se relacionó en forma positiva con la prevalencia de la esquizofrenia. Finalmente, las complicaciones obstétricas, como la hipoxia o el nacimiento prematuro, parecen aumentar la probabilidad de esquizofrenia. Debe tenerse en cuenta que dichos hallazgos no fueron concluyentes.

Existen alteraciones físicas menores observadas en pacientes con esquizofrenia que coinciden con la hipótesis del neurodesarrollo anormal, ya que, si bien no son muy importantes en términos fisiológicos o físicos, aparecen durante los primeros meses de embarazo y, al igual que el cerebro, son de origen ectodérmico. Entre las alteraciones observadas se incluye la circunferencia craneal pequeña, las orejas de

implantación baja, el velo del paladar alto, la lengua surcada, el epicanto, el paladar hendido, el telecanto y la brecha amplia entre los dos primeros dedos de los pies. Otros autores informaron el aumento de la frecuencia de retraso madurativo, disfunción social y disminución del cociente intelectual en niños que luego presentan esquizofrenia.

La enfermedad también se asocia con alteraciones de ciertas vías de señalización molecular involucradas en la formación y la organización celular y de la estructura y el funcionamiento del cerebro. Por ejemplo, se halló déficit de la expresión tisular de reelina en caso de esquizofrenia. Esta proteína guía a las neuronas hacia su destino cerebral y ejerce una actividad notoria durante el período de migración neuronal. Otras proteínas importantes vinculadas con la enfermedad son la molécula de adhesión celular neural, el factor neurotrófico derivado del cerebro, el factor neurotrófico derivado de la glía y el factor de crecimiento epitelial.

Existe una relación significativa entre la genética, el neurodesarrollo y la esquizofrenia. Según lo estimado, existe una posibilidad del 70% al 85% de heredar la esquizofrenia. Además, se ha verificado una asociación entre la esquizofrenia y determinados genes, como el gen de la neurorregulina 1 (*NRG1*), de la disbindina y de la prolina deshidrogenasa. Esto indica que la esquizofrenia no se vincula con un único gen. De todos modos, la herencia no permite explicar la etiología de la enfermedad, que también se vincula con factores del entorno.

Los síntomas cognitivos observados en pacientes con esquizofrenia podrían vincularse con la evolución de la enfermedad. Es decir, la degeneración cerebral parece asociarse con la disminución del procesamiento cognitivo. Si bien la información disponible al respecto es heterogénea, los estudios con los que se cuenta indican déficit cognitivo generalizado, evidente desde el pródromo de la enfermedad.

### Hipótesis de la neurodegeneración

La esquizofrenia es un trastorno crónico y progresivo que afecta el sistema nervioso; esto suscitó la elaboración de la hipótesis de la neurodegeneración. No obstante, hasta el momento no se cuenta con información clara al respecto. La mayoría de los pacientes esquizofrénicos tiene un curso crónico y progresivo, en tanto que la ausencia de deterioro y la mejoría clínica no son frecuentes.

En estudios morfológicos se indicó la existencia de cambios cerebrales asociados con la esquizofrenia que podrían reflejar el proceso degenerativo. En el 74% de los estudios realizados mediante resonancia magnética funcional se halló disminución del tamaño del lóbulo temporal. También se informó la afectación del volumen del lóbulo frontal y del hipocampo, los ganglios basales y el tálamo en pacientes esquizofrénicos. La disminución del tamaño de las regiones mencionadas indica la pérdida de sustancia blanca y gris, al igual que el agrandamiento de los ventrículos.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

La gliosis cerebral es un indicador de degeneración neuronal que se observa en el cerebro de los pacientes con trastornos neurodegenerativos. Según los resultados obtenidos en estudios *post mortem*, los pacientes esquizofrénicos no presentan gliosis; no obstante, no se cuenta con información concluyente al respecto. Además, en otros estudios se hallaron resultados que apoyan la hipótesis neurodegenerativa. Por ejemplo, la degeneración progresiva asociada con la esquizofrenia coincide con la disminución de la neuroplasticidad y el deterioro de la actividad de las espinas dendríticas y las sinapsis; como consecuencia, se observa la reducción del neuropilo.

La hipótesis de la neurodegeneración se vincula con la presencia de alteraciones químicas en caso de esquizofrenia; por ejemplo, la dopamina participa en los procesos de proliferación, migración y poda neuronal, estrés oxidativo y excitotoxicidad; estos procesos generan neurodegeneración. No obstante, la hipótesis dopaminérgica no resulta suficiente para explicar la aparición de esquizofrenia. Existe un interés creciente sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) involucrados en la neurotransmisión glutamatérgica. La disfunción de estos receptores parece provocar síntomas parecidos a la esquizofrenia; esto generó la hipótesis de la hipofunción de los receptores NMDA, que coincide con la neurodegeneración provocada por la liberación excesiva de glutamato y la activación de los receptores NMDA, es decir, la excitotoxicidad. Existe una asociación entre la hipótesis de los receptores NMDA y la dopaminérgica, ya que la hipofunción NMDA podría generar hiperdopaminergia, en tanto que la administración de antagonistas dopaminérgicos parece afectar la función de los receptores NMDA. Por último, la hipótesis gabaérgica considera que la alteración en este sistema de transmisión disminuye el control inhibitorio del GABA sobre las vías dopaminérgicas.

### Tratamiento antipsicótico

La información disponible acerca del efecto del tratamiento antipsicótico sobre el curso de la esquizofrenia es heterogénea. Mientras que algunos autores sugieren que el tratamiento farmacológico no modifica el curso de la enfermedad, en otros estudios se informó que los antipsicóticos pueden tener un efecto neuroprotector y prevenir o mejorar la evolución de los pacientes esquizofrénicos. También se informaron beneficios sobre el pronóstico de los pacientes ante el tratamiento antipsicótico temprano y la prevención de los episodios reiterados de la enfermedad. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento a largo plazo puede disminuir su eficacia debido a cuestiones de adaptación biológica.

Los resultados de ciertos estudios realizados en animales de experimentación indicaron que el tratamiento antipsicótico puede tener un efecto neutro, neurotóxico o neurodegenerativo a nivel cerebral. En cuanto a los estudios clínicos, algunos autores informaron que la pérdida progresiva

de sustancia gris observada en pacientes con esquizofrenia es más acentuada en presencia de antecedentes de tratamiento antipsicótico prolongado. De todos modos, otros investigadores no consideran que el tratamiento antipsicótico afecte el volumen cerebral.

### Discusión

Hasta el momento no existe una teoría o hipótesis que integre en forma adecuada la información existente sobre la etiología de la esquizofrenia. De hecho, la mayoría de los factores estudiados podría explicarse en mayor o menor medida mediante las teorías del neurodesarrollo o de la neurodegeneración. El panorama es de más difícil comprensión aun si se considera que los resultados de algunos estudios son cuestionables y no brindan aportes claros a ninguna de las teorías. Resulta complicado ajustar la cantidad de información disponible sobre la esquizofrenia a un modelo único vinculado con el neurodesarrollo o la neurodegeneración; no obstante, ambas teorías no son excluyentes, ya que ambos procesos pueden coexistir. Esto dio lugar a la definición de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo progresivo.

Según el modelo que describe a la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo progresivo, la enfermedad se caracteriza por un trastorno del desarrollo, de curso variable, que evoluciona durante toda la vida; no obstante, la progresión sería en etapas. Como resultado se observarían casos de mejoría, empeoramiento o estabilización clínica. Mientras que durante las primeras etapas de la enfermedad el cuadro no parece distinguirse de la normalidad en forma significativa, con el correr del tiempo la enfermedad se asemejaría a los procesos degenerativos con deterioro grave del funcionamiento. Lo antedicho permite suponer que, de acuerdo con esta teoría, la esquizofrenia no parece una enfermedad neurodegenerativa clásica, pero tampoco un trastorno puro del neurodesarrollo. Los puntos aceptados del modelo del neurodesarrollo progresivo incluyen el inicio prenatal de la esquizofrenia, la progresión hasta un nivel grave, la pérdida progresiva de masa cerebral y el deterioro cognitivo y funcional que presentan los pacientes que tienen la enfermedad. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer el curso de la esquizofrenia.

### Conclusión

Existen múltiples factores involucrados en la etiopatogenia de la esquizofrenia, cuya integración no resulta sencilla debido a la falta de información concluyente al respecto. En consecuencia, tal vez resulte más acertado considerar diferentes hipótesis etiopatogénicas en forma simultánea en lugar de intentar incluir todos los datos disponibles en el marco de una sola hipótesis.



## 7 - Modulación del Sistema Serotoninérgico en el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Morrisette DA, Stahl SM

Neuroscience Education Institute, Carlsbad, EE.UU. y otros centros participantes

[Modulating the Serotonin System in the Treatment of Major Depressive Disorder]

CNS Spectrums 19(Supl. 1):54-68, Dic 2014

*Las drogas más empleadas para el tratamiento de los pacientes con depresión mayor son los inhibidores de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Lamentablemente, muchos pacientes responden en forma inadecuada al tratamiento y presentan recurrencias.*

Se estima que el 16% de la población estadounidense tiene trastorno depresivo mayor (TDM), enfermedad que se incluye entre las causas principales de discapacidad. De acuerdo con la hipótesis monoaminérgica, la depresión se asocia con el déficit del nivel de serotonina (5-HT), noradrenalina y dopamina (DA). En coincidencia, las drogas más empleadas para el tratamiento de los pacientes con TDM son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS).

Lamentablemente, muchos pacientes con TDM responden en forma inadecuada al tratamiento y presentan recurrencias.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el sistema serotoninérgico y su papel respecto de la fisiopatología del TDM. Además, se evaluó la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica mediante agentes farmacológicos que actúan sobre diferentes receptores y transportadores con el fin de lograr un efecto terapéutico adecuado.

### El sistema serotoninérgico

El sistema serotoninérgico parte de los núcleos del rafe medial y dorsal y se proyecta hacia diferentes regiones corticales y subcorticales, como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala. Más allá de modular su propia actividad, las neuronas serotoninérgicas influyen sobre la actividad del resto de los sistemas de neurotransmisión.

En consecuencia, intervienen en la regulación de diferentes tipos de conductas y funciones y su desregulación se asocia con la aparición de trastornos psiquiátricos como el TDM. Los receptores serotoninérgicos se agrupan en 7 familias que incluyen al menos 14 subtipos. Con excepción del receptor 5-HT<sub>3</sub>, que es un canal iónico activado por ligando, los receptores serotoninérgicos actúan mediante su acoplamiento a las proteínas G.

Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> se ubican a nivel postsináptico en regiones como el hipocampo, la amígdala y el sistema corticolímbico y modulan la liberación de otros neurotransmisores. Además, se encuentran a nivel presináptico como autorreceptores somatodendríticos e inhiben la liberación de serotonina. Su actividad

se asocia con la depresión y con la disminución de los síntomas extrapiramidales (SEP) generados por los antipsicóticos mediante el aumento del nivel de DA nigroestriatal. Entre las drogas que actúan sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> se incluyen los antidepresivos vilazodona y vortioxetina, los antipsicóticos atípicos aripiprazol y lurasidona y el ansiolítico buspirona.

Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> se encuentran a nivel postsináptico y presináptico e intervienen en el control de la liberación de acetilcolina, histamina, dopamina y noradrenalina. El bloqueo de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> postsinápticos tiene efectos antidepresivos porque resulta en el aumento del nivel cortical de neurotransmisores como la dopamina, la noradrenalina y el glutamato. En las neuronas serotoninérgicas, la estimulación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> disminuye la liberación de serotonina. En cuanto a los receptores 5-HT<sub>1D</sub>, se encuentran principalmente a nivel del núcleo dorsal del rafe, en tanto que los receptores 5-HT<sub>1B</sub> están en mayor medida en el núcleo medial. De todos modos, la distinción entre ambos tipos de receptores no resulta sencilla y, en general, se evalúan en forma conjunta como receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>.

Los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> se encuentran distribuidos en forma generalizada a nivel de las cortezas cerebral, entorrinal y piriforme, el bulbo olfatorio y las regiones límbicas, entre otras zonas. A nivel cortical, los receptores 5-HT<sub>2A</sub> se encuentran en las neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas. Según la información disponible, los pacientes con TDM presentan aumento de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, en tanto que el tratamiento crónico con antagonistas de dichos receptores disminuye su concentración, además de mejorar los síntomas depresivos y disminuir los SEP generados por los antipsicóticos.

Los receptores 5-HT<sub>2C</sub> pueden encontrarse en regiones cerebrales como el hipocampo, la amígdala, el núcleo olfatorio anterior y las cortezas cingulada y piriforme. Si bien se ubican principalmente en las interneuronas gabaérgicas, también se encuentran en la vía mesolímbica y en las neuronas dopaminérgicas. Tanto los agonistas como los antagonistas 5-HT<sub>2C</sub> presentan efectos antidepresivos. Esto se debe a que los antagonistas bloquean la acción de los receptores, en tanto que el agonismo crónico disminuye su concentración. Dichos efectos resultan en el aumento del nivel de dopamina y noradrenalina en los terminales nerviosos.

Los receptores 5-HT<sub>3</sub> se encuentran en la médula espinal y las cortezas entorrinal, frontal y cingulada. Su acción involucra la regulación de la liberación de diferentes neurotransmisores como la noradrenalina, la dopamina y la serotonina. Además, los receptores modulan la actividad de las neuronas piramidales a nivel cortical. El antagonismo 5-HT<sub>3</sub> se asocia con beneficios cognitivos y la disminución del nivel de ansiedad. Además, el antagonismo de los receptores ubicados en la zona quimiorreceptora gatillo y el tracto digestivo disminuye los efectos adversos gastrointestinales asociados con la administración de antidepresivos.

De acuerdo con la información disponible, los receptores 5-HT<sub>4</sub> se encuentran en el putamen, el núcleo caudado, el hipocampo y el neocórtex, entre otras regiones cerebrales, y están involucrados en la expresión de genes vinculados con la plasticidad sináptica. En coincidencia, los agonistas 5-HT<sub>4</sub> mejoran el funcionamiento cognitivo, en tanto que los antagonistas 5-HT<sub>4</sub> afectan el aprendizaje y la memoria. En cuanto a los receptores 5-HT<sub>6</sub>, su ubicación incluye el núcleo *accumbens*, el estriado, la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo, entre otras regiones. Su función se asocia con la modulación de la liberación de neurotransmisores diversos. Además, participan en la aparición de enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia y la depresión.

Los receptores 5-HT<sub>7</sub> se ubican a nivel del tálamo, el hipotálamo, el hipocampo y la corteza cerebral y participan en funciones como la termorregulación, el sueño y los ritmos circadianos, así como en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo. En coincidencia, la desregulación de los ritmos circadianos y los trastornos del sueño son frecuentes en presencia de trastornos del estado de ánimo. Por lo tanto, el antagonismo 5-HT<sub>7</sub> puede tener diferentes ventajas terapéuticas.

### Inhibidores de la recaptación

Los ISRS y los IRNS son los antidepresivos más utilizados. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la recaptación de serotonina, noradrenalina o ambos neurotransmisores a nivel sináptico. Si bien el aumento de las monoaminas, asociado con la administración de dichos antidepresivos, es rápido, los efectos terapéuticos de las drogas generalmente demoran semanas en aparecer, posiblemente debido a los efectos inhibitorios de la estimulación de los autorreceptores serotoninérgicos. Luego del aumento inicial del nivel de serotonina se activan los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>. Esto genera la disminución de la liberación de 5-HT. Con el correr del tiempo, los receptores se desensibilizan, con el aumento consiguiente de la liberación de serotonina, la estimulación de los receptores 5-HT postsinápticos y la aparición de efectos terapéuticos. El bloqueo de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>, simultáneo a la administración de antidepresivos, podría disminuir el período necesario hasta lograr la respuesta terapéutica. Este es el fundamento vinculado con la administración combinada de pindolol, un agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>, y antidepresivos.

La vilazodona y la vortioxetina son antidepresivos multimodales aprobados en forma reciente que presentan ventajas en comparación con las drogas clásicas. Las ventajas se relacionan con la inhibición del transportador de serotonina (SERT) combinada con la estimulación o el bloqueo específico de los receptores serotoninérgicos. Si bien los resultados de estudios realizados en animales de experimentación indicaron ventajas ante el empleo de dichas drogas, es necesario contar con estudios clínicos para obtener conclusiones definitivas al respecto.

### Conclusión

El tratamiento con antidepresivos en general se asocia con la inhibición de los transportadores de neurotransmisores, principalmente el SERT. No obstante, el aumento del nivel de serotonina no parece suficiente para lograr un efecto antidepresivo. En cambio, debe tenerse en cuenta que existen diferentes tipos de receptores serotoninérgicos con acciones específicas. El bloqueo o la estimulación simultáneos de determinados receptores serotoninérgicos pueden brindar beneficios terapéuticos más rápidos y eficaces y disminuir el riesgo de efectos adversos en pacientes con TDM. De hecho, es posible crear estrategias terapéuticas que se adapten al tipo de síntomas que presenta cada paciente. Se espera que en el futuro existan opciones terapéuticas más eficaces y mejor toleradas para los pacientes con depresión.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/145208](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/145208)

## 8 - Perspectivas Preclínicas sobre los Criterios para el Diagnóstico de Trastorno por Estrés Postraumático Incluidos en el DSM-5

*Tye S, Van Voorhees E, Hu C, Lineberry T*

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.; Deakin University, Geelong, Australia; Duke University Medical Center; Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, EE.UU.; Aurora Health Care, Green Bay, EE.UU.

*[Preclinical Perspectives on Posttraumatic Stress Disorder Criteria in DSM-5]*

**Harvard Review of Psychiatry** 23(1):51-58, Ene 2015

*Gracias a la realización de estudios preclínicos es posible comprender tanto la neurobiología del trastorno por estrés postraumático como la influencia de factores genéticos, ambientales y madurativos sobre la vulnerabilidad para padecer el trastorno.*

Los criterios para el diagnóstico de trastorno por estrés postraumático (TEPT) se modificaron en forma notoria en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). Más allá de los cambios de los criterios diagnósticos, esta enfermedad fue incluida entre los trastornos relacionados con traumas y factores estresantes y detallada en forma más minuciosa en comparación con lo observado en el DSM-IV. Por ejemplo, en la actualidad se cuenta con una sección correspondiente al diagnóstico de TEPT en niños de 6 años o menos. También se eliminó el requerimiento sobre la presencia de temor, horror o indefensión en el momento del trauma, en tanto que los síntomas de reexperimentación se denominaron "intrusivos" y la evitación y la paralización se incluyeron en grupos sintomáticos separados.

Por último, en el nuevo manual se destacaron la agresividad y los síntomas disociativos. La creación de una categoría específica correspondiente a los trastornos relacionados con traumas y factores estresantes señala que el trauma tiene efectos significativos sobre el funcionamiento de los

individuos sin importar los resultados de una entrevista diagnóstica. En segundo lugar, las modificaciones efectuadas reflejan las consecuencias significativas del momento del trauma sobre la reacción a éste.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las modificaciones de los criterios diagnósticos de TEPT según los resultados obtenidos en modelos elaborados en animales de experimentación. Además, se evaluó la utilidad de los datos preclínicos para la conceptualización del trauma y los trastornos psiquiátricos vinculados con éste.

### Utilidad de la investigación preclínica

Los modelos preclínicos pueden complementar la comprensión de la neurobiología de los trastornos psiquiátricos y la respuesta del ser humano al estrés o el trauma. En el caso del TEPT, los modelos elaborados en animales de experimentación resultan fiables y válidos. Estos modelos permiten semejar las adaptaciones a largo plazo observadas en presencia de estrés y miedo condicionado.

Uno de los paradigmas empleados en modelos realizados en roedores es la simulación de un evento traumático mediante la exposición a choques eléctricos ineludibles y otros factores estresantes. Los animales expuestos a este tipo de estímulos presentan un aumento duradero de la sensibilidad neuroendocrina, cardiovascular, gastrointestinal e inmune ante la exposición a nuevos factores estresantes. También se observa un aumento de la sensibilidad al dolor, del temor y de la reactividad defensiva, conductas de tipo depresivo y desregulación de los ritmos circadianos.

Las adaptaciones neurobiológicas observadas durante el estrés grave facilitan las respuestas cognitivas y conductuales ante nuevas amenazas e incluyen la potenciación de la consolidación de la memoria de manera tal de asegurar una respuesta adecuada de lucha o huida ante un evento estresante futuro.

Desde un punto de vista evolutivo, los síntomas de TEPT pueden considerarse una adaptación natural y duradera al estrés que no desaparece una vez que lo hace el estímulo amenazante. Una vez comprendidos los mecanismos vinculados con el TEPT mediante la realización de estudios preclínicos, se llevaron a cabo estudios clínicos que indican una asociación entre el déficit de atención, aprendizaje y memoria observado en pacientes con TEPT y la afectación de sistemas y estructuras cerebrales vinculadas con dichos procesos.

### Redefinición del TEPT

Las adaptaciones neurobiológicas al estrés traumático observadas en pacientes con TEPT justifican su consideración como enfermedad y la creación de la categoría de trastornos relacionados con traumas y factores estresantes incluida en el DSM-5. Es decir, en la actualidad, el TEPT no se incluye entre los trastornos de ansiedad. La persistencia sintomática asociada con la enfermedad refleja la sobrecarga alostática de los sistemas de respuesta al estrés y la imposibilidad de lograr una adaptación neurofisiológica a un entorno seguro. Puede indicarse que los cambios

neurobiológicos generados por la exposición al estrés afectan el funcionamiento fisiológico y psicológico más allá de la presencia de síntomas de ansiedad.

Las reacciones postraumáticas son heterogéneas y pueden generar cuadros variados que justifican la creación de una categoría específica para los trastornos relacionados con el trauma y el estrés. De hecho, las consecuencias del estrés pueden observarse a nivel cognitivo, emocional y conductual para generar cuadros clínicos como el TEPT, aunque en el caso de esta enfermedad los criterios diagnósticos reflejan el reconocimiento del efecto del estrés sobre el estado de ánimo y el estilo de afrontamiento.

El reconocimiento del papel del miedo y la ansiedad en relación con el TEPT generó la creación de tratamientos eficaces en el marco de la terapia cognitivo conductual. No obstante, limitó la creación de estrategias destinadas a mejorar otras respuestas relacionadas con el estrés y el trauma. Las respuestas conductuales al estrés pueden no ser de enfrentamiento, como es el caso de la huida o la paralización. Esto permite al individuo evitar la amenaza y los conflictos y conservar la energía y es considerado en los criterios diagnósticos de TEPT. En cambio, las respuestas de confrontación como la agresividad no eran incluidas entre los criterios diagnósticos de TEPT hasta la elaboración del DSM-IV y, más precisamente, del DSM-5. La consideración de las respuestas de confrontación puede facilitar la creación de tratamientos eficaces para disminuir las consecuencias de las conductas de externalización sobre el funcionamiento y la salud de los pacientes con TEPT.

### Sensibilización al estrés y psicopatología relacionada con el trauma

Se sabe que la exposición al estrés o a las hormonas que regulan dicha respuesta modifica la expresión de conductas de afrontamiento mediante la afectación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) y de la neurotransmisión monoaminérgica. El afrontamiento de tipo conductual se encuentra mediado por factores genéticos y está regulado por la exposición al estrés durante las primeras etapas de la vida. Asimismo, la adaptación del sistema endocrino está influenciada por el antecedente de respuesta al estrés y por las características del trauma.

La elaboración de modelos preclínicos resulta importante para evaluar la intervención de factores genéticos y vinculados con el entorno sobre la fisiopatología y la sintomatología del TEPT. De hecho, este tipo de estudios permitieron demostrar que la exposición al estrés genera cambios neuroendocrinos y neurobiológicos duraderos en el sistema mesocorticolímbico. Una característica particular del TEPT es la imposibilidad para olvidar las memorias traumáticas e inhibir las respuestas fisiológicas excesivas ante la exposición a estímulos asociados con el trauma. De acuerdo con lo observado en modelos de condicionamiento del miedo realizados en animales de experimentación, la afectación del aprendizaje de extinción se asocia con cambios funcionales y

estructurales que influyen sobre la memoria y el afrontamiento de eventos futuros y afectan la respuesta al tratamiento farmacológico. En este contexto, la hiperactividad de la amígdala favorece la adquisición de respuestas vinculadas con el miedo, en tanto que el déficit de la función frontal e hipocampal inhibe la supresión de la atención a estímulos relacionados con el trauma y la adaptación conductual a contextos seguros. En coincidencia, ambas regiones presentan un nivel elevado de sensibilidad ante las consecuencias del estrés grave. Es posible que el riesgo de TEPT vinculado con experiencias tempranas aumente la respuesta de la amígdala, la corteza frontal y el hipocampo debido a la metilación de genes de respuesta a los glucocorticoides. Puede afirmarse que la interacción entre los genes y el entorno en el contexto del TEPT es compleja. No obstante, la elaboración de modelos de TEPT representa una herramienta de gran utilidad para conocer la fisiopatología, la vulnerabilidad y el tratamiento de los pacientes que presentan la enfermedad.

### Consideraciones preventivas y terapéuticas

La información obtenida hasta el momento en modelos elaborados en animales de experimentación favorece la creación de nuevas estrategias para el tratamiento y la prevención del TEPT. Entre las opciones de primera línea por considerar para el tratamiento de los pacientes con TEPT se destaca la psicoterapia, cuyo perfeccionamiento tiene lugar gracias a la comprensión de los efectos del estrés y el trauma sobre el funcionamiento del individuo.

A medida que aumenta la comprensión de la neurobiología del estrés y de sus consecuencias sobre la respuesta al tratamiento, aumentan las opciones terapéuticas tanto conductuales como somáticas. En este sentido se destaca que los tratamientos farmacológicos que inhiben la formación de memorias relacionadas con el suceso traumático resultan útiles para prevenir la aparición de TEPT. En cambio, los fármacos que inducen un estado adaptativo a nivel de circuitos neurales afectados por el trauma pueden facilitar la recuperación y aumentar la eficacia de las psicoterapias.


Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los antidepresivos más empleados para el tratamiento de los pacientes con TEPT. No obstante, existen agentes que pueden regular los mecanismos implicados en la plasticidad sináptica como la D-cicloserina, un agente antibiótico con acción de agonista parcial sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esto también se observa ante la administración de deshidroepiandrosterona y de neuropéptidos como la hormona liberadora de corticotrofina y el neuropéptido Y. Lo antedicho permite indicar que este tipo de sustancias pueden modular las respuestas al estrés y ser útiles para el tratamiento de los pacientes con TEPT.

### Conclusión

El DSM-5 incluye cambios en la conceptualización del TETP que coinciden con la comprensión de las

consecuencias del estrés y el trauma a largo plazo y de los mecanismos neurobiológicos vinculados con aquellas. Dicha comprensión mejoró gracias a la realización de estudios preclínicos. No obstante, es necesario contar con estudios adicionales que permitan integrar los hallazgos preclínicos a los criterios diagnósticos vigentes. Los autores recomiendan realizar estudios desde la perspectiva del desarrollo, ya que se demostró que la exposición temprana al trauma afecta la respuesta posterior al estrés. En lugar de analizar el TEPT a partir de un único suceso traumático, resulta importante tener presente que las experiencias tempranas contribuyen con la aparición de ésta y otras enfermedades. Desde una perspectiva más amplia será posible identificar el origen de las respuestas disfuncionales al tener en cuenta la influencia de los genes y el entorno sobre los procesos vinculados con el almacenamiento de las memorias traumáticas. La inclusión de una categoría de trastornos relacionados con el trauma y el estrés en el DSM-5 permitirá conceptualizar al TEPT como la expresión de una adaptación neurobiológica al estrés. Gracias a la realización de estudios preclínicos es posible comprender tanto la neurobiología del TEPT como la influencia de factores genéticos, ambientales y madurativos sobre la vulnerabilidad para padecer el trastorno. Finalmente, los estudios preclínicos resultan útiles para crear estrategias terapéuticas más apropiadas que actúen sobre dichos factores y se adapten a las características de cada paciente.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145204](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145204)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 9 - La Depresión Puede Afectar el Abandono del Tabaquismo

Muzzi Cardozo Pawlina M, De Cássia Rondina R, Martínez Espinosa M, Botelho C

Revista de Psiquiatría Clínica 41(4):101-105, 2014

El tabaquismo es una enfermedad generada por la dependencia de la nicotina y favorecida por factores genéticos y ambientales. Las manifestaciones clínicas de esta dependencia pueden observarse ante el abandono del tabaquismo y la aparición consiguiente de síntomas que incrementan el riesgo de volver a consumir tabaco. Durante el proceso de abandono del tabaquismo resulta importante evaluar el nivel de dependencia debido a su influencia sobre la decisión de abandonar el hábito.

La herramienta más difundida para la evaluación de la dependencia en pacientes fumadores es la prueba de Fagerström. El resultado obtenido ante su aplicación indica el nivel de dependencia. Cuanto mayor sea este nivel, más probabilidades de fracaso terapéutico existen. Las estrategias de tratamiento en los individuos fumadores más graves incluyen la administración de drogas y la aplicación de terapia cognitivo conductual (TCC). En ausencia de este tipo de intervención, el índice de remisión observado es bajo.

La depresión y la ansiedad son variables relacionadas con la adicción que obstaculizan el proceso de abandono del cigarrillo y favorecen las recaídas. En cuanto a la depresión, se propuso que el tabaquismo puede ser una forma de automedicación; de hecho, es sabido que la nicotina afecta vías neurales involucradas en la modulación del estado de ánimo. También se sugirió que la depresión y el hábito de fumar se asocian en forma recíproca. Es decir, el tabaquismo podría disminuir los síntomas depresivos, pero este beneficio conlleva el riesgo de dependencia. En tercer lugar, se sugirió la existencia de factores que aumentan el riesgo de aparición de depresión y tabaquismo. Finalmente, es sabido que la depresión dificulta el abandono del tabaquismo e incrementa el riesgo de recaídas.

Por su parte, la ansiedad aumenta la probabilidad de tabaquismo; esto se debe al efecto que posee la nicotina sobre los circuitos cerebrales. Concretamente, la disminución de la ansiedad, asociada con el efecto de la nicotina, se acompaña por la aparición de euforia y otras sensaciones placenteras. Ante el intento de abandono del tabaquismo se observan cambios en el estado de ánimo, ya que el equilibrio anímico aparente se rompe, con la consiguiente aparición de agitación, impaciencia y falta de concentración. Lo antedicho permite suponer que los pacientes fumadores con ansiedad tienen probabilidades bajas

de lograr el abandono del tabaquismo a largo plazo, en comparación con lo observado en ausencia de ansiedad.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de analizar la relación entre el nivel de dependencia de nicotina y el nivel de depresión y ansiedad con el objetivo de mejorar los resultados de los planes de abandono del tabaquismo.

El estudio fue transversal y descriptivo y se llevó a cabo con 216 pacientes con dependencia del tabaco, incluidos en un programa público de control del tabaquismo llevado a cabo en Brasil. El protocolo de tratamiento que recibieron los participantes incluyó la administración de terapia de reemplazo de nicotina, bupropión y TCC.

Los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista sociodemográfico con el fin de conocer las características generales y vinculadas con el nivel de tabaquismo. En segundo lugar, se aplicó la prueba de Fagerström, un cuestionario autoadministrado de seis ítems que permite valorar el nivel de dependencia de la nicotina. La obtención de un puntaje mayor o igual a 5 indica un nivel elevado de dependencia, en tanto que la obtención de un puntaje menor de 5 se asocia con un nivel leve. La evaluación de la ansiedad tuvo lugar mediante la aplicación del *Beck Anxiety Inventory*, en tanto que la depresión se valoró mediante el *Beck Depression Inventory*.

En el presente estudio, la dependencia de la nicotina se asoció con el sexo masculino, en tanto que no se observó una relación con el resto de las variables sociodemográficas consideradas. El aumento del nivel de dependencia de la nicotina coincidió con el consumo de una cantidad elevada de cigarrillos diarios. En cambio, no se observó una asociación entre el nivel elevado de dependencia y la duración del tabaquismo, la edad de inicio y la cantidad de intentos por abandonarlo.

El alto nivel de dependencia de la nicotina se asoció con un nivel máximo de depresión, en tanto que el nivel de ansiedad no resultó significativo en términos de dependencia de nicotina desde el punto de vista estadístico. Por último, la realización de un análisis multivariado permitió observar que las variables asociadas en forma significativa con la dependencia de nicotina incluyeron el sexo masculino, la cantidad elevada de cigarrillos consumidos por día y el alto nivel de depresión.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el nivel de dependencia de nicotina se asocia con el de la depresión. Estos hallazgos coinciden con la información disponible en la bibliografía. Asimismo, al igual que en otros estudios, se observó una asociación entre el sexo masculino y el nivel más elevado de dependencia de la nicotina, aunque la información disponible al respecto es heterogénea. La dependencia de la nicotina fue mayor ante un mayor nivel de cigarrillos consumidos por día y de consumo de tabaco. En este sentido, se



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.


propuso que los individuos que consumen más de 20 cigarrillos por día generalmente presentan dependencia de nicotina y síntomas considerables de abstinencia.

Mientras que la depresión se asoció con el nivel de dependencia de la nicotina, la ansiedad no presentó la misma relación. Este resultado coincide con lo informado en otros estudios, aunque hay autores que no observaron una asociación entre la dependencia de nicotina y la depresión. Los síntomas depresivos son heterogéneos y se observan especialmente en pacientes fumadores con un nivel elevado de adicción o de consumo acumulativo. En cuanto a la hipótesis de la automedicación con tabaco en presencia de depresión, los autores sugieren que el tabaquismo puede disminuir la sintomatología depresiva, pero esto genera un nivel de consumo considerable y aumenta el riesgo de dependencia. Así, aclaran que es necesario contar con estudios que permitan conocer con mayor precisión la relación entre el hábito de fumar y la depresión.

Los resultados obtenidos no indicaron una asociación entre la ansiedad y el nivel de dependencia de nicotina. En este sentido, los datos disponibles son discutibles: mientras que algunos autores consideran que la ansiedad no tiene una relación directa con el tabaquismo, otros investigadores apoyan la existencia de esta asociación. No obstante, los resultados se verían influidos por el tipo de trastorno de ansiedad en cuestión.

Entre las limitaciones del presente estudio, los investigadores destacaron que la prueba de Fagerström sólo permite evaluar la dependencia física de la nicotina. En segundo lugar, el *Beck Anxiety Inventory* no resulta útil para conocer el tipo de trastorno de ansiedad que presentan los pacientes. De todos modos, estas limitaciones no invalidan los resultados obtenidos.

El nivel de dependencia de nicotina es mayor en pacientes fumadores de sexo masculino, ante el consumo de una cantidad diaria más elevada de cigarrillos y en presencia de un nivel moderado a grave de depresión. Según los expertos, es recomendable incluir herramientas para la evaluación de la ansiedad y la depresión a la hora de aplicar programas de abandono del tabaquismo y asegurar un tratamiento adecuado en presencia de depresión.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144964](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144964)

## 10 - Los Mecanismos Epigenéticos Parecen Estar Involucrados en la Formación de la Memoria

Dias BG, Maddox SA, Klengel T, Ressler KJ

Trends in Neurosciences, Dic 2014

La expresión genética se encuentra regulada de un modo dinámico en respuesta a los estímulos del entorno. Esto permite la adaptación y la supervivencia de los organismos. Los mecanismos epigenéticos

permiten explicar la interacción entre los genes y el entorno. Concretamente, el entorno puede generar modificaciones duraderas de la organización y la expresión genética, sin modificar la secuencia de ADN. Así, el aprendizaje del miedo permite estudiar cómo el entorno afecta al sistema nervioso.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las bases epigenéticas del aprendizaje y la memoria relacionados con el miedo y la herencia transgeneracional de la sensibilidad aprendida ante indicios del entorno como consecuencia de experiencias ancestrales.

El paradigma de condicionamiento del miedo de Pavlov ofrece una oportunidad apropiada para evaluar los mecanismos involucrados en la formación de la memoria y los procesos de adaptación conductual. Por ejemplo, se halló aumento de la acetilación de la histona H3 en el hipocampo durante el condicionamiento contextual del miedo. Esto indicó que las modificaciones de la cromatina intervienen en la formación de recuerdos aversivos. También se halló que la inhibición de la histona acetiltransferasa (HAT) afecta la formación de recuerdos relacionados con el miedo a largo plazo, en tanto que la inhibición de la histona desacetilasa (HDAC) aumenta la acetilación de histonas relacionada con el entrenamiento y la memoria a largo plazo. Esto suscitó la evaluación del empleo de inhibidores de la HDAC para el tratamiento de los pacientes con trastornos mnemónicos, fobias y otras enfermedades, como el trastorno por estrés postraumático (TEPT). No obstante, aclaran los autores, no es posible obtener conclusiones definitivas sobre el efecto de estos agentes, debido a que también actúan sobre objetivos terapéuticos diferentes de las histonas.

A diferencia de la acetilación de histonas que aumenta la transcripción genética, la metilación de histonas tiene consecuencias variables según el residuo de lisina metilado. Por ejemplo, la metilación de H3K4me3 favorece la transcripción de genes relacionados con la memoria, en tanto que la metilación de H3K9me2 parece inhibir a los genes supresores de la memoria y favorecería la formación de recuerdos a largo plazo. Los investigadores indican que la modificación de las histonas se encuentra regulada en forma dinámica durante la formación de la memoria y se correlaciona con el nivel de expresión genética.

De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, las modificaciones covalentes del ADN intervienen en la formación de la memoria. De hecho, la inhibición de la ADN metiltransferasa afecta la formación de recuerdos vinculados con el miedo, aunque hasta el momento no se conoce el mecanismo preciso involucrado en este efecto. Es necesario contar con más estudios al respecto.

La regulación de la transcripción genética por parte de los microARN se evaluó en el contexto del aprendizaje y la memoria. De acuerdo con los datos disponibles, los microARN intervienen en la formación inicial de recuerdos relacionados con el

miedo. Además, se identificaron blancos de acción de los microARN, como miR-34a y miR-182, regulados en forma activa durante la formación de la memoria a nivel de la amígdala. También se informó que la sobreexpresión de miR-182 y la inhibición del miR-34a a nivel amigdalino afectan la consolidación de la memoria. Los microARN participarían durante el inicio del proceso de extinción del recuerdo del miedo. Puede indicarse que la regulación activa de los microARN tiene lugar durante la formación de recuerdos a nivel de la amígdala y que los microARN intervienen en la regulación genética.

Los mecanismos epigenéticos intervienen en las consecuencias del estrés; por ejemplo, en un estudio realizado en animales de experimentación se observó una asociación entre la exposición al estrés agudo y el aumento de los niveles de la histona H3K9me3, un marcador asociado con la inhibición transcripcional. También se verificó el aumento de la histona metiltransferasa Suv39h2, que interviene en la metilación del H3K9.

En estudios clínicos y realizados en animales de experimentación se evaluó la modulación epigenética de la proteína de unión a FK506 (*fkbp5*), un gen que regula la translocación y la función de los receptores glucocorticoides involucrado en la respuesta al estrés a nivel del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS). Según lo informado, la ausencia de *fkbp5* se asocia con la disminución de la reactividad del eje HHS en respuesta al estrés.

En un modelo de estrés crónico asociado con la exposición a la corticosterona se observó aumento del nivel de ARNm de *fkbp5* vinculado con la disminución de la metilación del ADN. A su vez, esta reducción se relacionó con el aumento del nivel de ansiedad y de la carga de glucocorticoides.

De acuerdo con los datos obtenidos en el campo de la interacción gen-entorno, los polimorfismos de nucleótido único del gen *FKBP5* interactúan con la exposición a los traumas durante la infancia para generar TEPT. Dicha interacción parece vincularse con un mecanismo epigenético dependiente de alelo; concretamente, la exposición a un trauma durante la infancia generaría un cambio de conformación de la cromatina dependiente del genotipo y una disminución de la metilación de *FKBP5* a nivel de los sitios de unión a los glucocorticoides. Esto resulta en el aumento de la activación transcripcional y en el trastorno de la activación del eje HHS únicamente en individuos que poseen un genotipo de riesgo.

La regulación de histonas y la metilación del ADN son los mecanismos epigenéticos más frecuentes. Ciertas modificaciones de histonas podrían conservarse en el esperma y, de este modo, ser heredadas por las generaciones siguientes. Asimismo, la presencia de enzimas modificadoras de histonas dentro de los oocitos luego de la fertilización representa otro mecanismo de herencia epigenética de experiencias maternas. En el esperma, la mayoría de las histonas son reemplazadas por protaminas. De hecho, tanto el genoma paterno como el materno sufren un nivel

significativo de metilación durante el desarrollo embrionario.

La transmisión del cuidado maternal también se documentó en diferentes estudios. Los animales que experimentan cuidados maternales posteriores al nacimiento de calidad elevada tienen una conducta similar hacia sus crías. Dicho proceso se vinculó con la metilación del ADN de los glucorreceptores en el hipocampo y de los receptores estrogénicos ubicados en diferentes regiones cerebrales. También se halló la herencia transgeneracional del maltrato durante la etapa posterior al nacimiento. Puede indicarse que las experiencias ancestrales influyen sobre la conducta, la fisiología y el epigenoma de la descendencia.

Los resultados obtenidos en un estudio reciente, realizado en ratones machos sometidos a condiciones crónicas de estrés, indicaron la ausencia de un déficit conductual en la descendencia, aunque se observó la disminución de la capacidad de respuesta al estrés y la alteración significativa de la expresión genética cerebral. Dichos efectos parecen relacionarse con la afectación de la expresión de microARN en el esperma como consecuencia de la exposición crónica al estrés. Las propiedades cualitativas y cuantitativas de las señales provenientes del entorno también pueden transmitirse a la descendencia, aunque no se cuenta con información suficiente sobre los mecanismos involucrados en esta transmisión. Es posible que existan mecanismos directos, como la activación de glucorreceptores en el esperma, e indirectos, como la activación del sistema olfatorio y la consiguiente transducción de señales que afecta a la descendencia.

La herencia transgeneracional vinculada con la exposición a condiciones ambientales es un campo poco estudiado en psiquiatría clínica. No obstante, existen ejemplos de herencia no conductual mediada por la exposición a sustancias químicas determinadas y la transmisión mediante cascadas de señalización epigenética. Por ejemplo, la descendencia de individuos expuestos a traumas graves y TEPT tiene más probabilidad de presentar trastornos de ansiedad y depresión en comparación con un grupo control. Si bien resulta difícil distinguir los factores hereditarios genéticos de los factores no genéticos en seres humanos, se sugirió que existe cierto nivel de herencia epigenética.

La regulación epigenética es un tema de interés creciente cuyo estudio evolucionó en paralelo con la comprensión de las bases neurales de la formación de la memoria. La comprensión de la modulación epigenética permitió plantear la posibilidad de una herencia transgeneracional de rasgos adquiridos mediante mecanismos epigenéticos. De hecho, existe información que indica que los rasgos conductuales pueden heredarse, aunque es necesario contar con más información sobre el tema. Los expertos indican que los mecanismos de regulación epigenética intervienen a nivel neuronal en la formación de la memoria.

## 11 - Aumento del Nivel de Ácido Úrico en Adolescentes con Depresión

Tao R, Li H

Journal of Affective Disorders 174:464-466, Dic 2014

La presencia de trastorno depresivo mayor durante la adolescencia es una situación grave que pone en peligro la salud física y mental. Esta enfermedad tiene un índice elevado de recurrencia y se vincula con déficit de neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente serotonina.

La comorbilidad entre la depresión y los trastornos de ansiedad es elevada. A su vez, la ansiedad se asocia con el aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS), en tanto que parece existir una relación entre la disfunción de dicho eje y la depresión. El eje HHS influye sobre la actividad de las células al modificar su metabolismo y favorecer su degradación. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas provenientes de la degradación de ácidos nucleicos y, en menor medida, de la dieta. En consecuencia, puede sugerirse la existencia de una relación entre la depresión y el nivel sérico de ácido úrico.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la fisiopatología de la depresión mediante la valoración de los niveles séricos de ácido úrico y serotonina en pacientes adolescentes.

Se incluyeron 152 pacientes adolescentes de sexo masculino, con depresión leve a moderada, que cursaban su primera internación. Todos presentaban un puntaje de 7 a 24 en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD) y ninguno había recibido tratamiento farmacológico con anterioridad. Sólo se incluyeron pacientes que no presentaban gota o enfermedades inmunitarias, hepáticas o renales y tenían niveles normales de urea y creatinina. El grupo control estuvo integrado por 152 individuos sanos de características similares al grupo de pacientes.

Los participantes fueron evaluados mediante la HAMD y la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAMA) con el fin de conocer el nivel de depresión y ansiedad durante la primera semana de internación. Además, se tomaron muestras de sangre para medir los niveles de ácido úrico. Los niveles cerebrales de neurotransmisores se evaluaron mediante el dispositivo *EEG-Encephalofluctuographic Technology* (EEG-ET), en condiciones estandarizadas.

El nivel sérico de ácido úrico fue significativamente elevado en el grupo con depresión en comparación con lo hallado en el grupo control. Concretamente, el 49.34% de los pacientes presentó niveles elevados de ácido úrico; esto se observó en el 3.95% de los integrantes del grupo control. El puntaje de la HAMD y de la HAMA se correlacionó en forma significativa y positiva con el nivel sérico de ácido úrico. El nivel promedio de serotonina observado en los pacientes fue significativamente inferior en comparación con lo hallado en el grupo control. Por último, se observó una correlación negativa significativa entre el nivel de


serotonina y el nivel sérico de ácido úrico. Los resultados obtenidos permitieron indicar que los pacientes adolescentes con depresión presentan niveles séricos elevados de ácido úrico; esto podría deberse al aumento de la oxigenolisis de los ácidos nucleicos, a la ingesta de un nivel elevado de purinas o a la disminución de la excreción de ácido úrico. No obstante, los pacientes incluidos en el estudio recibieron una dieta normal y no presentaban enfermedades sistémicas o inmunológicas. Por lo tanto, el aumento del nivel sérico de ácido úrico parece relacionarse con el incremento de la oxigenolisis de ácidos nucleicos.


Debido a que los pacientes con depresión presentaron un nivel significativamente superior de ácido úrico en comparación con el grupo control, los autores concluyeron que existe una relación causal notoria entre la depresión y el aumento del nivel sérico de ácido úrico. En consecuencia, la medición del nivel sérico de este parámetro puede emplearse como indicador bioquímico de depresión.

La ansiedad es un cuadro prevalente en caso de depresión y puede generar la activación crónica del eje HHS y el aumento de la excreción de adrenalina y noradrenalina. Esta mayor excreción puede provocar atrofia cerebral difusa. A su vez, la apoptosis celular aumenta el metabolismo de los ácidos nucleicos. La correlación negativa entre el nivel de serotonina y el nivel sérico de ácido úrico hallada en el presente estudio permite indicar que el daño oxidativo del ADN generado por la depresión provoca el daño de las células nerviosas. Dicho daño tendría lugar durante las primeras etapas de la fisiopatología de la depresión. Los autores consideran que la depresión puede concebirse como una enfermedad del metabolismo de los ácidos nucleicos. En consecuencia, la disminución de la oxigenolisis de los ácidos nucleicos parece una estrategia para el tratamiento de los pacientes con depresión.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron la inclusión de una cantidad reducida de pacientes; además, sólo se incluyeron sujetos de sexo masculino que cursaban su primer episodio de depresión. En consecuencia, no es posible generalizar los resultados obtenidos a toda la población de pacientes con depresión.

El aumento del nivel sérico de ácido úrico puede constituir un índice bioquímico de utilidad para el diagnóstico de depresión en pacientes adolescentes. Es posible que la depresión en este grupo etario se vincule con el daño oxidativo del ADN en las neuronas cerebrales.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145207](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145207)

 + Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



## Contacto directo

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 1 (2014) 26

### con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siic.salud.com/main/geo.htm](http://www.siic.salud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

..... Firma ..... Aclaración .....

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

### con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
1	Metabolismo del Glutamato en el Trastorno...	• Dr. G. Sanacora. Department of Psychiatry, Department of Diagnostic Imaging, Magnetic Resonance Research Center, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EE.UU.
2	Diabetes y Funcionamiento Cognitivo...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
3	Comparación de la Neurocognición...	• Dr. H. M. Chan. School of Psychological Sciences Monash University, Melbourne, Victoria, Australia
4	Tratamiento y Evolución de los Pacientes...	• Dr. A. Lenox-Smith. Section of Psychiatry, University Psychiatric Center KuLeuven-Campus Gasthuisberg, B-3000, Erl Wood, Reino Unido
5	Agomelatina en el Trastorno de Ansiedad...	• Dr. D. J. Stein. Department of Psychiatry, Cape Town, Sudáfrica
6	Neurodesarrollo o Neurodegeneración...	• Dr. O. Pino. Servicio de Psiquiatría, Hospital General de Granollers, 08400, Barcelona, España
7	Modulación del Sistema Serotoninérgico en el...	• Dra. D. A. Morrisette. Neuroscience Education Institute, Carlsbad, EE.UU.
8	Perspectivas Preclínicas sobre los Criterios...	• Dra. S. Tye. Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, EE.UU.
9	La Depresión Puede Afectar el Abandono...	• Dr. M. Muzzi Cardozo Pawlina. State Department of Health of Mato Grosso Federal, University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil
10	Los Mecanismos Epigenéticos Parecen Estar...	• Dr. K. J. Ressler. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, EE.UU.
11	Aumento del Nivel de Acido Úrico...	• Dr. R. Tao. Addiction Medicine Center, 100700, Beijing, China

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 1 (2014) 27-28

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Señale la opción correcta sobre la producción de energía mitocondrial en las neuronas glutamatérgicas en pacientes con depresión:	A) Se encuentra aumentada. B) No se modifica. C) Puede ser reducida debido a la disfunción mitocondrial. D) Es elevada debido a la alteración del acoplamiento metabólico entre las neuronas y la glía.
2	¿Cuál de las siguientes opciones es correcta acerca de la diabetes mellitus?	A) Tiene una prevalencia elevada. B) Tiene una prevalencia creciente. C) Se asocia con deterioro cognitivo en adultos mayores. D) Todas son correctas.
3	¿Qué características en común pueden tener la demencia frontotemporal y la esquizofrenia?	A) Atrofia cerebral. B) Disfunción ejecutiva. C) Déficit mnemónico. D) Todas son correctas.
4	¿Qué consecuencias puede tener la ausencia de remisión en caso de depresión?	A) Un curso crónico. B) Una disfunción continua. C) Un aumento del riesgo de recaídas. D) Todas son correctas.
5	Señale la opción correcta sobre la agomelatina:	A) Es un antipsicótico. B) No resulta segura para el tratamiento de los pacientes con trastornos de ansiedad. C) Es eficaz y bien tolerada en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. D) No es eficaz en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.
6	¿Cuál de las siguientes puede ser una característica de la esquizofrenia?	A) La alteración de las vías de señalización molecular involucradas en la formación y la organización celular. B) La alteración de la estructura cerebral. C) La alteración del funcionamiento cerebral. D) Todas son correctas.
7	Señale la opción correcta sobre los receptores serotoninérgicos:	A) El receptor 5-HT <sub>2</sub> actúa mediante el acoplamiento a la proteína Gq. B) El receptor 5-HT <sub>1</sub> es un canal iónico activado por voltaje. C) El receptor 5-HT <sub>2</sub> es un canal iónico activado por ligando. D) La mayoría de los receptores serotoninérgicos son canales iónicos activados por voltaje.
8	¿En qué sección del DSM-5 se incluye el TEPT?	A) Trastornos de la personalidad. B) Trastornos del estado de ánimo. C) Trastornos de ansiedad. D) Trastornos relacionados con traumas y factores estresantes.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Puede ser reducida debido a la disfunción mitocondrial.	La reducción de la producción de energía mitocondrial en las neuronas glutamatérgicas, observada en pacientes con depresión, parece deberse a procesos fisiopatológicos, como la disfunción mitocondrial, la disminución del nivel de actividad sináptica glutamatérgica y la alteración del acoplamiento metabólico entre las neuronas y la astrogliá.	C
2	Todas son correctas.	La prevalencia de diabetes mellitus es elevada y creciente y su diagnóstico en adultos mayores se asocia con deterioro cognitivo.	D
3	Todas son correctas.	Se propuso que existen mecanismos causales en común entre la esquizofrenia temprana y la demencia frontotemporal tardía. Ambas enfermedades se asocian con atrofia cerebral, disfunción ejecutiva y déficit mnemónico.	D
4	Todas son correctas.	Tanto los síntomas depresivos residuales como la ausencia de remisión se asocian con una disfunción continua, un aumento del riesgo de recaídas, un curso crónico y un costo económico significativo.	D
5	Es eficaz y bien tolerado en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.	La agomelatina es un antidepresivo con un mecanismo de acción novedoso que resulta eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.	C
6	Todas son correctas.	La esquizofrenia se asocia con alteraciones de ciertas vías de señalización molecular involucradas en la formación y la organización celular y de la estructura y el funcionamiento del cerebro.	D
7	El receptor 5-HT <sub>3</sub> es un canal iónico activado por ligando.	Con excepción del receptor 5-HT <sub>3</sub> , que es un canal iónico activado por ligando, los receptores serotoninérgicos actúan mediante su acoplamiento a las proteínas G.	C
8	Trastornos relacionados con traumas y factores estresantes.	Fundamentos: Más allá de los cambios de los criterios diagnósticos de TEPT realizados en el DSM-5, esta enfermedad es incluida en una nueva sección denominada Trastornos relacionados con traumas y factores estresantes.	D