

El papel de la acetilcolina en la adicción a la cocaína

■ La comprensión de los fenómenos neurobiológicos que subyacen a los procesos de adicción dista mucho de ser suficiente. Sin embargo, tanto los estudios de modelos animales como los de neuroimágenes han proporcionado valiosa información que permite postular nuevas hipótesis y, sobre todo, buscar tratamientos farmacológicos más eficientes. El sistema de la dopamina (DA) se ha identificado desde hace tiempo como el principal sistema de neurotransmisión de los circuitos de recompensa que son los mediadores de los procesos relacionados con el desarrollo de conductas de consumo adictivo. De hecho, la DA ha sido tradicionalmente el foco primario de interés en los estudios preclínicos y clínicos relacionados con los fenómenos de dependencia a sustancias. A pesar de ello, en el caso específico de la adicción a la cocaína la DA parece no tener el papel principal. Existe evidencia de que su contribución es compartida con otros sistemas. La adicción a sustancias psicoactivas se ha descrito como una enfermedad de los sistemas de recompensa del cerebro en el que las sustancias activan a los circuitos neuronales involucrados en los mecanismos de recompensa y de memoria.

Recientemente el interés científico en este campo se ha dirigido al estudio del papel que pueden tener otros sistemas de neurotransmisión, entre ellos el de la acetilcolina (ACH). Está documentado que la ACH participa en los fenómenos de recompensa y de auto-administración de sustancias adictivas, y además está involucrada en los procesos de la cognición. Las neuronas colinérgicas del Sistema Nervioso Central tienen diversos orígenes, envían proyecciones a múltiples regiones y ejercen efectos específicos -si bien no únicos- en las funciones de recompensa, aprendizaje y memoria. Estas funciones son críticas para el desarrollo y la persistencia de los trastornos adictivos. Un buen número de estudios preclínicos sustentan el hecho de que la ACH es un elemento primordial para explicar el interés de ciertos individuos en la experimentación con sustancias y en la progresión hacia las fases de dependencia. De manera particular, su participación en la dependencia a la cocaína parece relacionarse básicamente con la participación del sistema colinérgico de tipo

muscarínico. Se ha comprobado que la actividad colinérgica mesoestriatal es la mediadora del proceso de refuerzo por medio de su participación en la recompensa, la saciedad y la aversión. La ACH está también involucrada en la adquisición de asociaciones condicionales que subyacen la auto-administración de cocaína por medio de cambios neuroadaptativos en el estriado. El uso de cocaína a largo plazo puede inducir cambios neuronales en el cerebro que afectan al sistema colinérgico y que alteran las funciones ejecutivas, contribuyendo posiblemente a la producción de las dificultades en la toma de decisiones que caracterizan a estos usuarios.

La información obtenida de estos estudios preclínicos sugiere que la ACH ejerce un amplio número de efectos en el proceso adictivo e induce cambios en el sistema colinérgico que favorecen el riesgo de recaídas durante las fases de recuperación. De esta forma, se puede considerar que la modulación colinérgica podría ser un blanco terapéutico ideal para las intervenciones farmacológicas en

Contenido

El papel de la acetilcolina en la adicción a la cocaína	43
La psicoterapia cognitiva como una opción terapéutica para la depresión que no responde a los fármacos	44
Evaluación de la depresión en el periodo del posparto: Una comparación de tres instrumentos	45
La fototerapia y la melatonina como método para mejorar las funciones cognitivas y afectivas de sujetos de edad avanzada	46
Perfil neuroquímico del modafinil y sus efectos sobre el afecto y la cognición	46
Estrategias en la dosificación y en el cambio de los antipsicóticos	47
Modelos para explicar las enfermedades psiquiátricas	48

los adictos a la cocaína. Sin embargo, esta intervención se dificulta debido a lo complicado que es este neurocircuito, a los múltiples subtipos de receptores colinérgicos que existen, a la confluencia de llegada a las neuronas de información tanto excitatoria como inhibitoria y a las propiedades particulares de las interneuronas colinérgicas del estriado. Es posible que una de las estrategias más promisorias sea la de incidir en el papel combinado que tanto la DA como la ACH tienen entre sí con respecto a la liberación sináptica del neurotransmisor y su participación en la regulación de los fenómenos de recompensa. Desde un punto de vista clínico, esta interconexión neurobiológica sugiere que la modulación combinada de la actividad colinérgica y la dopaminérgica podría ser el enfoque ideal para el tratamiento de pacientes dependientes a la cocaína. Este concepto se refuerza por el conocimiento que se tiene de que los agonistas de la DA no parecen ser tratamientos efectivos para la dependencia. El agregarles un compuesto colinomimético podría potencializar el efecto. De manera alterna, una combinación farmacológica de un agonista dopaminérgico y de un antagonista colinérgico podría ser de utilidad para controlar las primeras fases de la abstinencia a la cocaína. Es claro que otros sistemas de neurotransmisión que regulan la actividad de la ACH, así como los aspectos fármaco-genéticos, podrían en un futuro ser también áreas potenciales para el desarrollo de fármacos. Finalmente, uno de los mayores beneficios derivados de la modulación colinérgica para el tratamiento de la adicción a la cocaína proviene de sus efectos en los procesos de aprendizaje y de memoria. Estos cambios podrían ayudar a resolver los aspectos más difíciles de tratar de esta adicción tales como la compulsión, la sensibilización y el aprendizaje condicionado. Es indudable que un mejor conocimiento de los cambios celulares y moleculares que ocurren como consecuencia del consumo crónico de cocaína, generarán pistas importantes para entender mejor la participación de la ACH en este problema y así favorecer el desarrollo de nuevas alternativas para lograr su recuperación.

(Margarita Horta Carrillo)

Bibliografía

WILLIAMS MJ, ADINOFF B: The role of acetylcholine in cocaine addiction. *Neuropsychopharmacology*, 33: 1779–1797, 2008.

La psicoterapia cognitiva como una opción terapéutica para la depresión que no responde a los fármacos

■ En la mayoría de los ensayos clínicos controlados, menos de 50% de los pacientes deprimidos que reciben tratamiento farmacológico responden adecuadamente. Para aquellos que no remiten, no se cuenta con un consenso sobre cuál es la decisión

más adecuada para intentar su recuperación. Existe una amplia variedad de opciones tales como cambiar de antidepresivo dentro de la misma clase, potencializar o generar un efecto adicional con diversos tipos de combinaciones farmacológicas, o bien agregar o cambiar a una intervención de psicoterapia. Estas opciones terapéuticas se han probado en múltiples estudios para comprobar su eficacia, sin embargo no hay estudios que las comparen entre sí de tal manera que permitan al clínico normar un criterio sobre cuál es el siguiente paso a seguir. Desde hace algunos años el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos de Norteamérica diseñó y llevó a cabo un ambicioso proyecto de investigación clínica multicéntrico y de múltiples etapas, con el objetivo de que sus resultados ayudaran a resolver este problema: las alternativas secuenciadas de tratamiento para el alivio de la depresión (STAR-D). En la primera etapa, aproximadamente un tercio de los pacientes inicialmente reclutados (n = 2,876), que recibió tratamiento con citalopram, respondió adecuadamente. En la siguiente etapa, los que no respondieron se asignaron aleatoriamente a otro antidepresivo diferente. En esta etapa no se encontraron mejorías significativas con el cambio de fármaco (sertralina, bupropión o venlafaxina). En esta misma etapa, a otro grupo de no respondedores se les mantuvo el citalopram y se les agregó bupropión o buspirona sin encontrar tampoco resultados satisfactorios. En la siguiente etapa se valoró el efecto de sustituir el fármaco por una intervención de psicoterapia o bien de agregar ésta en combinación con el medicamento. Se seleccionó a la psicoterapia de tipo cognitivo debido a los antecedentes de estudios previos que habían demostrado su buen nivel de eficacia para el manejo de la depresión. La selección de pacientes en el estudio STAR-D se hizo con base en criterios muy amplios de inclusión y pocos criterios de exclusión, con el objeto de tener una muestra lo más semejante a la que se observa en la práctica clínica habitual. Con el fin de tener evaluaciones rigurosas y menos riesgos de efectos secundarios, los tratamientos no se enmascararon ni para los pacientes ni para los clínicos, pero sí para los evaluadores de la respuesta. La asignación de los cambios de tratamiento se llevó a cabo una vez que el clínico y su paciente discutieron ampliamente las opciones, para evitar que se asignaran pacientes a tipos de tratamiento que ellos consideraran inadecuados o inaceptables. Para lograr una intervención psicoterapéutica lo más uniforme y similar en todos los centros, se seleccionaron psicoterapeutas con experiencia y se les entrenó para proporcionarla con una metodología estandarizada. El protocolo se diseñó con la asistencia a dos sesiones semanales de psicoterapia durante las semanas 1 a 4, y con una sesión semanal de la semana 5 a la 8 de tratamiento. De acuerdo al diseño global del estudio, en esta etapa se incluyeron siete tipos diferentes de tratamiento: tres opciones de aumento (citalopram más una de las siguientes: bupropión, buspirona o psicoterapia cognitiva), y cuatro opciones de cambio (suspender citalopram e iniciar una de las siguientes: bupropión, sertralina, venlafaxina o psicoterapia cognitiva). A todos los sujetos se les aplicó una batería completa de pruebas clinimétricas para evidenciar y cuantificar la respuesta a los tratamientos.

Probablemente el resultado más importante de esta fase del estudio STAR-D fue el comprobar que la psicoterapia cognitiva, administrada tanto en forma individual como en combinación con farmacoterapia, tuvo una eficacia similar a la de las otras intervenciones farmacológicas de la segunda etapa del estudio. En aquellos pacientes que optaron por la terapia de combinación, el agregar la psicoterapia resultó tan efectiva como el agregar bupropión o buspirona, si bien el inicio de la eficacia de la psicoterapia apareció de manera más lenta que la de los

fármacos. Esta diferencia debe de considerarse en aquellos casos en los que es imperativa una respuesta rápida. Otro hallazgo no esperado fue encontrar que el aumento farmacológico fue tolerado de modo casi semejante que el aumento psicoterapéutico. De hecho no hubo diferencias significativas en cuanto a la intensidad y la frecuencia de los efectos secundarios, ni tampoco en cuanto a sus consecuencias. Por lo que respecta a los pacientes que optaron por un cambio de tratamiento, tampoco hubo diferencias de eficacia entre los que recibieron fármacos y los que recibieron exclusivamente psicoterapia. Sin embargo, a diferencia de los grupos de aumento, en estos grupos los efectos positivos aparecieron en tiempos muy semejantes. Este trabajo corrobora varios aspectos ya conocidos en relación al tratamiento de la depresión. Entre los más importantes se confirma que, independientemente del tratamiento administrado, un poco más de 30% de todos los pacientes se mantiene sin responder. Sin embargo deja sin abordar otros aspectos. Entre ellos el riesgo que representan las combinaciones farmacológicas en cuanto a la producción de efectos colaterales y finalmente el costo global tanto de los fármacos como de la psicoterapia, lo cual genera en muchas ocasiones abandonos del tratamiento o bien tratamientos incompletos. No obstante, no deja de ser un avance con posibles aplicaciones a la práctica clínica en el complejo manejo de la depresión.

(Hugo Trejo)

Bibliografía

THASE ME, FRIEDMAN ES, BIGGS MM y cols.: Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 164: 739-752, 2007.
KEITNER JI, SOLOMON DA: STAR*D have we learned the right lessons? (Carta al Editor). *Am J Psychiatry*, 165: 133, 2008.

Evaluación de la depresión en el periodo del posparto: Una comparación de tres instrumentos

■ La depresión posparto (DPP), la complicación más frecuente del alumbramiento por lo general no es reconocida, no obstante tener consecuencias negativas en la madre, el infante y otros miembros de la familia. En los Estados Unidos de Norteamérica se presenta entre 14% y 15% de todas las mujeres, en los primeros tres meses después de dar a luz. Cuando la DPP no es tratada persiste por meses y años, limitando el funcionamiento físico y mental de la madre. Debido a esto, es importante su valoración como primer paso hacia el tratamiento oportuno.

El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad de tres instrumentos de tamizaje para identificar mujeres con DPP los primeros seis meses después del alumbramiento, a la vez que conocer qué tan aceptable considera la población a la evaluación telefónica. Los instrumentos que se utilizaron fueron: la Escala de Depresión de Edimburgo (EPDS), el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9) y la Escala de Tamizaje de Depresión Posparto (PDSS), en su versión de 7 reactivos (PDSS-SF). El diagnóstico de depresión mayor (DM) fue establecido de acuerdo a la cuarta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de Tras-

tornos Mentales (DSM-IV). La muestra se tomó de mujeres aseguradas (de seguros privados y Medicare), en los Estados Unidos, quienes fueron inicialmente contactadas por una enfermera entre la 2ª y la 4ª semana después del parto e informadas de que recibirían una llamada telefónica para indagar sobre su salud. Entre las semanas 6 y 8 del periodo de posparto las mujeres recibieron esta llamada por parte de la enfermera, quien explicó los objetivos del estudio, obtuvo consentimiento informado verbalmente y aplicó los instrumentos mencionados, así como otros cuestionarios. Los criterios de inclusión fueron: tener más de 18 años de edad y menos de 8 semanas del parto, entre otros. Se aplicaron los instrumentos: EPDS, PHQ-9 y PDSS-SF, en ese orden, y a quienes no calificaron positivamente de acuerdo con los criterios establecidos se les volvió a evaluar 3 y 6 meses después del parto, para identificar nuevos casos. A quienes resultaron positivas en cualquiera de estas evaluaciones –iniciales y subsecuentes– se les solicitó una visita a su casa para completar el DIS (Diagnostic Interview Schedule) y confirmar el diagnóstico. Los criterios de los instrumentos fueron: EPDS, ³10; en el PHQ-9, ³10 y PDSS-SF, ³14.

De las 135 mujeres con quienes se estableció contacto, a 123 (91%) se practicó entrevista de tamizaje y a 29 (24%) se visitó en su casa. Entre 2% y 36% (dependiendo del instrumento) mostró altos niveles de sintomatología depresiva entre las semanas seis y ocho del posparto y a 13 (11%) se le diagnosticó con DM en el lapso de seis meses después de dar a luz. Los análisis de los puntajes de las escalas a las 6-8 semanas posparto y el diagnóstico del DSM-IV mostraron que el EPDS identificó ocho (62%) de los casos, el PHQ-9, cuatro (31%), y el PDSS-SF 12 (92%), no obstante, 15 de 16 (94%) de las mujeres sin DM actual, también resultaron positivas al utilizar este último instrumento. El EPDS fue significativamente más preciso ($p = 0.01$) que el PDSS_SF y el PHQ-9. Después de corregir por algunos sesgos se encontró que el EPDS y el PDSS-SF fueron significativamente más precisos que el PHQ-9 ($p < 0.03$).

Los cuestionarios mostraron altas correlaciones entre sí: entre 0.71 y 0.75 ($p = 0.000$). Respecto al segundo objetivo, se encontró que hubo aceptación de la entrevista telefónica: sólo 2% rehusó ser entrevistada por esta vía, mientras que las entrevistas domiciliarias fueron rechazadas por 10 de las 40 participantes.

Los resultados más favorables como escala de tamizaje, fueron los del EPDS, el cual muestra diversas ventajas: es un instrumento de sólo 10 reactivos que puede administrarse de manera rápida; puede usarse sin costo alguno en investigación, está traducido a 23 idiomas (entre ellos al español) y ha sido aplicado en diversos niveles socioeconómicos y grupos raciales. La versión completa del PDSS (35 reactivos) es más útil en la clínica, ya que identifica áreas que requieren de atención. Sin embargo, la mayor virtud de un instrumento de tamizaje es identificar mujeres con alto riesgo de depresión para apoyarlas en la búsqueda de tratamiento o en el apego al mismo. El EPDS mostró ser un instrumento preciso para identificar mujeres con depresión o que sufrirían de ésta en un periodo de 6 meses posterior al parto. No obstante, la evaluación continua con los tres instrumentos mostró que los tres fueron igualmente precisos, sin que su efectividad se incrementara por usar más de uno de ellos a la vez. Los resultados también mostraron que dividir las mediciones en tres categorías: sin riesgo, riesgo considerable y alto riesgo de DM puede mejorar la capacidad diagnóstica de los tres instrumentos.

Casi 90% de las mujeres con DM en los primeros seis meses fue identificado entre las semanas seis y ocho del posparto. De quienes esperaban ser contactadas vía telefónica para ser evaluadas, muy pocas se rehusaron y también muy pocas lo hicieron.

ron respecto a las llamadas subsecuentes. Aunque los tres instrumentos fueron precisos y efectivos, se concluye que el EPDE representa mayores ventajas, por lo que su aplicación vía telefónica en las semanas seis a ocho del posparto se recomienda para identificar a mujeres con alto riesgo de depresión en los primeros seis meses después de dar a luz.

(María Asunción Lara)

Bibliografía

HANUSA HB, SCHOLLE SH, HASKETT FR y cols.: Screening for depression in the postpartum period: A comparison of three instruments. *J Women's Health*, 17: 585-596, 2008.

La fototerapia y la melatonina como método para mejorar las funciones cognitivas y afectivas de sujetos de edad avanzada

■ En los ancianos con demencia la declinación cognitiva frecuentemente se acompaña de alteraciones en el afecto, la conducta, el sueño y las actividades cotidianas. Estas condiciones incrementan el peso que tienen que soportar quienes se hacen cargo de ellos y aumentan las posibilidades de referirlos a instituciones geriátricas. En la mayoría de estos individuos la alteración inicial corresponde a una modificación del ciclo sueño-vigilia que lleva a su vez al deterioro progresivo de las funciones cognitivas, del ánimo y a una desorganización conductual. En este trabajo un grupo de investigadores determinaron los efectos de la administración de luz intensa y de melatonina sobre estos trastornos debido a que se sabe que son dos sincronizadores del marcapasos circadiano. Incluyeron en su estudio a un total de 189 sujetos de edad avanzada que vivían en 12 residencias para ancianos en Holanda. La edad promedio de los sujetos fue de 86 años, 87% tenía el diagnóstico de demencia y la mayoría (90%) eran mujeres. Las residencias se asignaron aleatoriamente para que algunas de ellas proporcionaran luz intensa a lo largo del día (1000 lux) y otras luces de intensidad habitual (300 lux). A los pacientes también se les asignó aleatoriamente la prescripción de melatonina (2.5 mg/día) o placebo durante un periodo máximo de 3.5 años, con un promedio de 15 meses para toda la muestra. Por medio de un análisis de regresión de efectos mezclados, los investigadores pudieron resolver la ausencia de un buen número de datos que se perdieron a lo largo del estudio y que se debieron a deserciones, muertes o cambios de residencia.

Comparada contra el doble placebo (medicación y luz), la luz intensa redujo la declinación cognitiva en 5%, los síntomas depresivos en 19% y la declinación funcional

física en 53%. La melatonina redujo la latencia al sueño en 19%, incrementó la duración del sueño total en 6%, y la duración del sueño no interrumpido en 25%. En forma individual la melatonina tuvo una tendencia a agravar la conducta de aislamiento y la depresión; la mejoría que produjo en la inquietud nocturna y en los despertares durante la noche apareció de manera progresiva. La combinación luz intensa/melatonina incrementó la eficiencia del sueño en 3.5%, redujo la inquietud nocturna en 9%, y la conducta agitada en 9%.

En este estudio una simple intervención ambiental tuvo un efecto benéfico, si bien modesto, en la cognición, el afecto y la función física de sujetos ancianos que vivían en residencias geriátricas. La combinación de luz intensa y melatonina mejoró el sueño y redujo los despertares nocturnos. Los autores hacen notar que los efectos encontrados sobre la cognición son comparables a los que se encuentran con el uso de inhibidores de la colinesterasa para las alteraciones cognitivas. Consideran que su contribución corresponde a lograr la mejoría en la calidad de vida de los ancianos con una maniobra sencilla y de bajo costo. Entre las limitaciones que se pueden señalar a este trabajo se incluyen lo heterogéneo de su muestra, los múltiples análisis de los resultados, el número limitado de participantes del sexo masculino y el número sustancial de pérdidas durante el periodo de seguimiento. No obstante, abre nuevas opciones para el manejo no complicado de muchos ancianos vulnerables a este tipo de problemas.

(Francisco Romo Nava)

Bibliografía

RIEMERSMA-VAN DER LEK RF, SWAAB DF, TWISK J y cols.: Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: A randomized controlled trial. *JAMA*, 299: 2642-2645, 2008.

Perfil neuroquímico del modafinil y sus efectos sobre el afecto y la cognición

■ El modafinil es un medicamento de aparición relativamente reciente que se utiliza de manera similar a los psicoestimulantes. Los estudios preclínicos de este compuesto han demostrado que posee una compleja serie de características neuroquímicas y que produce distintos y muy variables efectos conductuales, que difieren de aquellos producidos por las anfetaminas. Por otra parte, el medicamento parece tener efectos promisorios para el tratamiento de otras condiciones clínicas como la depresión resistente, el trastorno por déficit de la atención con hiperactividad y la esquizofrenia. Es factible también que los trastornos de declinación cognitiva representen un campo en el que el fármaco pueda brindar ayuda. Es por ello de gran utilidad la aparición de una revisión exhaustiva sobre el modafinil, que abarca

sus acciones neuroquímicas y sus efectos sobre la cognición en modelos animales, en voluntarios sanos y en poblaciones clínicas. El compuesto muestra efectos importantes sobre los sistemas cerebrales de las catecolaminas, la serotonina, el glutamato, el GABA, la orexina y la histamina. Muchos de sus efectos pudieran ser secundarios al efecto global sobre las catecolaminas, con cierta selectividad de acción sobre las estructuras corticales. El modafinil (en dosis toleradas) genera adicionalmente mejoría de las funciones cognitivas tales como la memoria de trabajo, la memoria episódica y otros procesos dependientes de la corteza prefrontal. Estos efectos, inicialmente comprobados en roedores, han sido constatados en estudios experimentales en sujetos sanos y en ensayos clínicos en diversos tipos de trastornos psiquiátricos. Adicionalmente, el fármaco es bien tolerado con una tasa reducida de efectos adversos y carece de riesgos de abuso o dependencia.

La revisión, elaborada a partir de una búsqueda en los sistemas electrónicos de información científica, da cuenta detallada de un extenso número de estudios preclínicos y clínicos. A través de ellos se perfilan sus características farmacológicas y sus mecanismos de acción. Por ejemplo, se constata que su efecto principal es sobre los sistemas de la dopamina y la noradrenalina, con efectos posteriores sobre el glutamato y el GABA entre otros. Se incluyen también las evidencias de sus efectos colaterales y cómo estos son distintos a los generados por las anfetaminas. Es claro que en el campo de la psicofarmacología, los compuestos que inicialmente son desarrollados e indicados para determinadas entidades clínicas, surgen posteriormente como opciones terapéuticas para otros trastornos. En la medida en que su uso se extiende y se prueban en poblaciones con diversas características, se identifican nuevas propiedades farmacológicas que son de beneficio para cierto tipo de pacientes. Tal es el caso del modafinil, el cual deberá ser una opción terapéutica a utilizar por los clínicos, con juicio adecuado para indicarlo y con una valoración razonable para evaluar los riesgos y beneficios que pudiesen presentarse con su prescripción.

(Gabriela Villarreal Valdes)

Bibliografía

MINZENBERG MJ, CARTER CS: Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacol*, 33: 1477-1502, 2008.

Estrategias en la dosificación y en el cambio de los antipsicóticos

■ Entre los pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar que reciben antipsicóticos, existe una tasa elevada de abandonos del tratamiento. Los estudios de seguimiento encuentran que habitualmente los pacientes que reciben antipsicóticos se les cambia de uno a otro con una frecuencia de al menos dos veces por año. Por lo tanto es necesario que los clínicos tengan conceptos farmacológicos claros que les ayuden a utilizar dosis y esquemas de modificación adecuados, con la finalidad de reducir abandonos y evitar reactivación de la sintomatología cuando uno se sustituye por otro. Con respecto a las dosificaciones adecuadas que se deben de prescribir con los antipsicóticos, el problema que existe

es que la mayor parte de la información proviene de estudios clínicos controlados. En la mayoría de estos estudios las dosis utilizadas están con mucha frecuencia dentro del rango bajo, llegando en muy pocas ocasiones a los límites terapéuticos superiores. Además, los pacientes que participan en estos estudios, a diferencia de lo que sucede en la práctica clínica cotidiana, están motivados para recibir el tratamiento y corresponden a casos de baja severidad. La información que generan es, por consiguiente, poco útil para el clínico que suele recibir pacientes de mayor complejidad. No obstante lo anterior, muchos clínicos aun se resisten a prescribir dosis superiores a las recomendadas en la información científica. Por lo tanto es muy común que un buen número de pacientes sean cambiados de un antipsicótico a otro sin llegar antes a la dosis óptima, argumentando falta de eficacia. También se ha documentado que el apego a los tratamientos es menor en quienes con frecuencia son cambiados de medicamento, en comparación con aquellos a los que se les mantiene el mismo por periodos prolongados. Estos datos sugieren entonces que la sustitución prematura de medicación es una estrategia ineficiente en el manejo de estas entidades clínicas. Otra práctica muy común, además de la del cambio prematuro, es la del recurso a la polifarmacia. Si el paciente tolera el medicamento pero no se obtienen los beneficios suficientes del mismo, se tiende a agregar uno más en vez de optimizar la dosis del primero. Sin embargo, hay que reconocer que la dosis óptima es una variable difícil de unificar para todos los pacientes. Esta dosis difiere entre paciente y paciente dependiendo de los aspectos genéticos de su metabolismo y de la severidad y cronicidad del cuadro. La conducta frecuente de los clínicos es incrementar progresivamente la dosis hasta lograr la eficacia deseada o hasta llegar al límite de tolerancia del paciente. Si esto no es posible, entonces la siguiente alternativa es combinar dos fármacos o bien cambiar a otro.

Las dos razones principales que existen para cambiar un antipsicótico son: ineficacia e intolerancia. Los momentos más adecuados para la modificación son durante una hospitalización, en la consulta externa cuando el paciente está estable o bien durante una recaída. Con respecto al cambio de antipsicóticos típicos por atípicos, son causas frecuentes el no obtener un adecuado control de los síntomas negativos o no tolerar los efectos colaterales. En cuanto al intercambio entre atípicos, las razones son lograr un efecto óptimo o reducir los efectos colaterales. Al efectuar el cambio, el clínico deberá tomar en cuenta ciertos aspectos como la experiencia con tratamientos previos, las creencias del paciente sobre el tratamiento, la gravedad del cuadro, la predicción de los efectos colaterales, el esquema de dosificación y las condiciones ambientales del paciente.

Una vez tomada la decisión de cambio, éste podrá efectuarse bajo alguno de los siguientes esquemas: 1) suspensión abrupta e inicio inmediato del segundo; 2) reducción gradual del previo, suspensión e inicio inmediato del segundo; 3) reducción cruzada: bajar gradualmente el primero hasta suspender y simultáneamente aumentar gradualmente el segundo hasta la dosis óptima; 4) mantener el primero en la dosis total, iniciar y aumentar gradualmente el segundo hasta la dosis óptima y en ese momento suspender el primero. La estrategia a seguir dependerá de las características farmacológicas de cada antipsicótico y de las condiciones de los pacientes. Muchos de los problemas predecibles generados por el cambio dependen del perfil de interacción con los receptores que cada fármaco posee. Si a un paciente se le cambia de un antipsicótico con alta afinidad para un determinado receptor a otro que no la tiene, existe la posibilidad de reactivar alteraciones psicóticas, extrapiramidales, de ansiedad o del sueño. Esta reactivación podría deberse a los efectos del nuevo fármaco o al rebote producido por la ausencia del ante-

rior. Desde luego que los clínicos cuentan con estrategias para controlar o reducir este problema. En muchos casos la decisión más juiciosa es esperar un tiempo. Un aspecto de gran valor es el relativo a la psicoeducación. Si al paciente y sus familiares se les explica las razones del cambio y lo que se debe esperar, será más factible tener éxito. Sin embargo se debe considerar que si un paciente mejora sintomáticamente también mejorará su nivel de funcionalidad. Este resultado que es benéfico, muchas veces da como resultado una mayor carga emocional y un mayor enfrentamiento a demandas del entorno. En ocasiones esto puede generar estrés al cual el paciente deberá estar preparado. Cualquier estrategia de cambio deberá considerar estos aspectos.

(Rafael López Sánchez)

Bibliografía

BUCKLEY PF, CORRELL CU: Strategies for dosing and switching antipsychotic for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry* 69 (supl 1): 4-17, 2008.

Modelos para explicar las enfermedades psiquiátricas

■ Una de las áreas de mayor inquietud y controversia en la clínica psiquiátrica es la relacionada con el marco teórico en el que se fundamentan los conceptos contemporáneos para entender y explicar a la mente y sus enfermedades. Un reciente artículo de revisión representa un análisis integrador de estos conceptos. El autor, un reconocido investigador en el campo de la genética y de la epidemiología psiquiátrica, pone en el plano principal de la discusión la necesidad de apartarse de un reduccionismo rígido y dirigirse hacia una posición más amplia e integral. Considera que no es sostenible concebir que todas las enfermedades psiquiátricas puedan explicarse únicamente en términos de las neurociencias moleculares. Postula que los nuevos modelos requieren la inclusión de un sistema compuesto de mecanismos complejos, emergentes y estratificados que en forma concurrente e iterativa involucren a los factores ambientales, biológicos y psicológicos. Las funciones mentales y sus mecanismos patológicos fluctuarían de manera dinámica y persistente, hacia estratos superiores e inferiores del sistema tocando las áreas interpersonales, personales, moleculares y socioculturales de los individuos.

Para ilustrar estos principios pone como ejemplo el problema del alcoholismo. Desarrolló un esquema simplificado para explicar la dependencia al alcohol. Hace énfasis en que el primer paso para comprender un mecanismo es el conocer las partes que lo componen. Los factores empíricos de riesgo para el desarrollo del alcoholismo incluyen cuatro grandes niveles: biológico/genético, psicológico, social y cultural/económico. En cuanto al primer nivel, se ha establecido que existen factores genéticos que influyen sobre la forma de metabolizar el alcohol y la manera como éste interactúa con el cerebro. De hecho, es-

tos factores representan una influencia para el desarrollo de cualquier tipo de dependencia a sustancias psicoactivas y aún más, predisponen al desarrollo de conductas externalizadas. En cuanto al nivel psicológico, existen rasgos de la personalidad que influyen en el riesgo. Entre estas se incluyen el neuroticismo, la impulsividad y la extraversión. Los estudios en gemelos han demostrado que las características sociales influyen en el desarrollo de esta dependencia. Hay evidencia de que el desarrollo de dependencia se puede predecir por factores sociales como su consumo en grupo, disponibilidad y clase social. Finalmente, los aspectos culturales y económicos incluyen elementos como la tradición, la aceptación y tolerancia del consumo, el costo de las bebidas alcohólicas y las políticas de venta y consumo, entre otras más. El siguiente paso en el estudio del alcoholismo es conocer cómo agregar estas partes y cómo identificar sus interacciones específicas, con la finalidad de proponer modelos de tratamiento que sean más eficaces. Entre otros ejemplos incluye la relación de los rasgos de neuroticismo con la propensión genética al desarrollo de cuadros depresivos, en los que los factores ambientales y culturales juegan también un papel importante. Para el autor de este ensayo, el problema principal consiste en conocer cómo integrar las distintas perspectivas en el mismo proceso subyacente. Propone para su solución un enfoque mecánico en el que la meta principal es comprender los mecanismos que componen las funciones primarias mente/cerebro, y cuyas alteraciones derivan en el desarrollo de las patologías mentales. Este es sin duda un trabajo que motiva a todos los interesados en las neurociencias a reflexionar y analizar con mayor profundidad su campo de trabajo.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

Kendler KS: Explanatory models for psychiatric illness. *Am J Psychiatry*, 165: 695-702, 2008.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación
Dr. Gerhard Heinze.

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

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Elizabeth Cisneros

