

La hipótesis de la etiología infecciosa de las psicosis

■ La teoría infecciosa de la psicosis, que prevaleció en los primeros años del siglo pasado, vuelve a tomar fuerza en cierto sentido de acuerdo a varias investigaciones que le dan sustento científico. Con el uso de técnicas novedosas que incluyen las de la genética, un grupo de investigadores revisó cuidadosamente la información epidemiológica que considera como factores de riesgo para la esquizofrenia la época de nacimiento, el ambiente urbano y las infecciones maternas e infantiles. Correlacionaron estos datos con ciertos hallazgos genéticos recientes que toman en cuenta la interacción entre los microorganismos y los genes como un elemento causal de cierto tipo de psicosis. En forma específica determinaron el papel que pudieran jugar el toxoplasma gondii y el citomegalovirus debido a que, como se sabe, estos agentes pueden interactuar con los genes y causar en el proceso del neurodesarrollo anomalías similares a las identificadas en la esquizofrenia. Desde luego que los autores consideran que la comprobación de este fenómeno en un sentido causal, es aún un reto a superar. Es particularmente interesante resolver, dentro de esta teoría, el problema del lapso de tiempo que transcurre entre la adquisición de la infección y la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad mental.

Otro trabajo recientemente publicado aborda la participación de otras formas de infecciones microbianas en la patogénesis de la esquizofrenia. Este grupo de investigadores había observado previamente que algunos estudios sobre la esquizofrenia encontraban elevada frecuencia en los pacientes así diagnosticados, de infecciones por clamidia, además de que muchos de ellos eran portadores del genotipo para el antígeno linfocítico humano (HLA)-A10. Por consiguiente, determinaron llevar a cabo un estudio cuyo objetivo fue analizar las frecuencias de tres tipos de clamidia en conjunto con la genotipificación para HLA-A10 en pacientes con esquizofrenia (n=72). Como grupo comparativo de control analizaron estos mismos datos en sujetos sanos (n=225) y en pacientes hospitalizados no esquizofrénicos (n=36). Los autores tomaron muestras sanguíneas al inicio de la hospitalización para identificar presencia de

clamidia por medio del método de reacción en cadena de la polimerasa y efectuaron los estudios genéticos pertinentes. En los resultados encontraron presencia de infección por clamidia en 40.3% de los esquizofrénicos y solo en 6.7% de los controles. La asociación entre la esquizofrenia y el estado infeccioso fue altamente significativa ($p=1.39$; $RM=9.43$), de manera particular la asociación se dio con la *Chlamydia psittaci* ($p=2.81$; $RM=24.39$). Finalmente mostraron que la infección por clamidia es un claro factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia y que este riesgo es aún mayor en los portadores del genotipo HLA-A10.

Se ha mencionado a muchos factores microbianos en la patogénesis de los trastornos mentales, sin embargo el hecho de que éstos estén presentes en poblaciones sin patología mental ha generado una cierta actitud de escepticismo para considerar esta hipótesis como cierta. Algunos investigadores en este campo sugieren que el factor microbiano sólo tendrá una repercusión para el desarrollo de psicopatología si la condición inmunogenética del individuo lo favorece.

(Rafael López Sánchez)

Contenido

La hipótesis de la etiología infecciosa de las psicosis	49
Diferencias individuales en la inducción de síntomas psicóticos con ketamina	50
La prescripción de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina durante la gestación	51
El panorama actual de la genética en psiquiatría	52
Inhibidores duales en el tratamiento de la ansiedad generalizada	53

Bibliografía

- YOLKEN RH, TORREY EF: Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry*, 13:470-479, 2008.
- FELLERHOFF B, LAUMBACHER B, MUELLER N y cols.: Associations between chlamydomphila infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. *Mol Psychiatry*, 12:264-272, 2007.

Diferencias individuales en la inducción de síntomas psicóticos con ketamina

■ Las manifestaciones sintomáticas de los cuadros psicóticos son muy variadas entre quienes las presentan. Así también, aun no es posible caracterizar con claridad las etapas previas al inicio de los episodios agudos. Por lo tanto sería de gran utilidad contar con marcadores fisiológicos de predicción para determinar con anticipación qué sujetos tendrían mayores riesgos de presentar tales manifestaciones. Un grupo de investigadores se propuso estudiar en sujetos sanos si las variaciones fisiológicas individuales, valoradas por medio de imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) e inducidas por la ketamina, podrían predecir el riesgo de presentar psicosis. La ketamina induce de manera transitoria síntomas psicóticos en voluntarios sanos y exacerba los ya existentes en los pacientes. Se ha identificado que los síntomas psicóticos inducidos por este fármaco son producto de alteraciones cognitivas en el cerebro, similares a las que se presentan en la esquizofrenia. Por lo tanto, los autores diseñaron un modelo para valorar la respuesta cerebral a la administración de ketamina y de placebo por medio de la aplicación de cuatro tareas de reto cognitivo. Cada una de estas tareas está asociada al menos teóricamente con algún tipo de síntoma psicótico. Dos de las tareas (la de memoria verbal de trabajo y la de atención), se asocian con síntomas negativos, los cuales resultan por las afectaciones de la capacidad de procesamiento de la corteza prefrontal. Adicionalmente, la falla para evaluar el «lenguaje interior» de la psicosis favorece el desarrollo de los mecanismos involucrados en la génesis de las alucinaciones auditivas, mientras que el lenguaje auto-generado es interpretado equivocadamente por los psicóticos, considerándolo como de origen externo.

El comparar la evaluación verbal interna (convicción de que el lenguaje es generado por otra persona), con el lenguaje interno, incrementa la activación de las cortezas prefrontales y temporales en los sujetos con alucinaciones auditivas. Por consiguiente, los investigadores postularon que la activación de esas mismas cortezas podría asociarse a un fenómeno de vulnerabilidad a las experiencias auditivas ilusorias producidas por la ketamina. Finalmente se utilizó la tarea de completar oraciones para identificar las regiones cerebrales asociadas con los procesos semánticos. Se especula que en las psicosis se producen dificultades

para darle continuidad a los pensamientos, lo cual genera un lenguaje caótico y desarticulado. Este fenómeno se induce también con la aplicación de ketamina en sujetos sanos y se conoce que los requisitos para generar una respuesta semántica necesaria para completar una oración dependen de un incremento en la activación de las cortezas izquierdas frontal y temporal. Por lo tanto, los autores anticiparon que las respuestas fronto-temporales a la tarea de completar oraciones podrían predecir una vulnerabilidad para la presentación de trastornos del pensamiento inducidos por la ketamina.

Todos los sujetos recibieron una infusión conteniendo una dosis baja de ketamina (100ng/ml) o bien placebo, mientras que al mismo tiempo efectuaban las tareas cognitivas y se registraba su actividad cerebral por medio de imágenes obtenidas con RMf. Al término del registro de la resonancia, los sujetos pasaban a un cuarto de observación en donde se incrementaba la dosis de ketamina a 200ng/ml o bien continuaban con el placebo. A continuación se evaluaban clínicamente para cuantificar las experiencias de sintomatología psicótica. Cada sujeto se asignó alternativamente a los dos tipos de maniobras (ketamina y placebo), con un periodo de un mes entre una y otra. Durante el periodo de infusión los síntomas se evaluaron por medio de la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS). Los síntomas negativos se cuantificaron sumando las calificaciones de tres reactivos del BPRS (afecto aplanado, retardo psicomotor y aislamiento emocional). Las respuestas cerebrales a las tareas cognitivas durante la fase experimental con placebo predijeron la expresión de los fenómenos psicóticos durante la administración del fármaco. Las respuestas frontotálámicas a las tareas de memoria de trabajo se asociaron con una tendencia de los sujetos a experimentar síntomas negativos con la aplicación de la ketamina. Las respuestas frontales bilaterales a las tareas de atención se asociaron, a su vez, con una predicción de síntomas negativos. Las activaciones fronto-temporales durante las tareas de procesamiento del lenguaje fueron predictivas de experiencias relacionadas con trastornos del pensamiento y con alucinaciones auditivas. En una etapa adicional del estudio, la administración de una dosis subpsicótica de ketamina produjo un incremento de activación de los ganglios basales y del tálamo cuando se aplicó la tarea de memoria de trabajo; estos efectos fueron similares a otros previamente establecidos en pacientes esquizofrénicos. Los resultados obtenidos demuestran por lo tanto la presencia de marcadores cerebrales precisos y predictivos de perfiles individuales de vulnerabilidad a fenómenos psicóticos inducidos por fármacos. Los hallazgos indican una fuerte asociación entre la variación individual de respuestas cerebrales y el desarrollo ulterior de psicopatología. Por consiguiente pueden proveer de un marcador de vulnerabilidad que predice síntomas psicóticos generados por fármacos o, potencialmente, debidos a la esquizofrenia. Esto promovería el desarrollo de estrategias de intervención temprana, dirigidas a sujetos con un patrón individual de vulnerabilidad sintomática.

(Margarita Horta Carrillo)

Bibliografía.

HONEY GD, CORLETT PR, ABSALOM AR: Individual differences in psychotic effects of ketamine are predicted by brain function measured under placebo. *J Neuroscience*, 28:6295–6303, 2008.

La prescripción de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina durante la gestación

■ La exposición a los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) durante el embarazo y el riesgo de generar malformaciones congénitas es aún un tema de inquietud y controversia. Los dos trabajos de investigación que se citan aquí añaden información relevante que debe ser tomada en cuenta por los clínicos que se enfrentan a este tipo de situaciones. El uso de ISRS durante la etapa final de la gestación se ha asociado con un riesgo incrementado de producir infantes con bajo peso al nacer, problemas respiratorios, convulsiones e irritabilidad. Sin embargo, los efectos de estos medicamentos se pueden confundir con los efectos generados por las condiciones depresivas prenatales por sí mismas. Los autores evaluaron el impacto de la duración y el momento de inicio de los ISRS durante el embarazo, considerando dosis, inicio y tiempo de uso de los fármacos y las características de las condiciones de salud mental de las madres. Los datos fueron analizados bajo dos alternativas: la de ajustar las calificaciones de propensión y la de regresión logística. La primera con el objetivo de reducir el impacto de las variables de confusión tales como la duración de la exposición y las características maternas que reflejaran la severidad de la enfermedad mental. Por su parte la regresión logística sirvió para estimar la relación entre la duración de la exposición y los resultados. La exposición tardía a los ISRS (n=1925), comparada con la temprana (n=1557), se asoció con pesos más bajos al nacimiento, duraciones más cortas de los embarazos y una proporción aumentada de neonatos con pesos al nacimiento por debajo del décimo percentil. También se asoció con mayores tasas de problemas respiratorios.

Los autores mencionan cuatro conclusiones de su trabajo. En primer lugar sugieren modificar las definiciones de exposición temprana y tardía durante la gestación ya que es una forma inadecuada para evaluar los periodos de exposición a los ISRS. Esta sugerencia se sustenta en el hecho de que las características de la salud mental materna difieren sustancialmente en esas dos fases del embarazo y por lo tanto producen un impacto adicional y distinto a la que se generaría sólo por la exposición a estos fármacos. En segundo lugar, cuando utilizaron las evaluaciones con ajuste de propensión para determinar asociaciones con el grado de severidad de la enfermedad mental de la ma-

dre, no encontraron diferencias en cuanto al riesgo de desenlaces neonatales negativos entre quienes se expusieron temprana y tardíamente. En tercer término, el riesgo neonatal se incrementó en proporción directa con el incremento del tiempo de exposición prenatal a los ISRS, independientemente del momento de exposición gestacional. Y finalmente, las dosis administradas no se asociaron con el nivel de los riesgos. Los autores aclaran que el estudio se llevó a cabo para determinar los efectos del momento y del tiempo de duración de la exposición de los medicamentos considerando el grado de salud mental materna, pero no con el fin de evaluar la seguridad del uso de estos fármacos durante el embarazo. Si bien los beneficios de dar tratamiento con ISRS durante el embarazo aún no se pueden establecer con claridad, es importante hacer énfasis que ninguno de estos hallazgos debe limitar la necesidad de diagnosticar y tratar a las depresiones de la gestación, incluyendo tanto abordajes farmacológicos como psicoterapéuticos. La decisión de continuar o suspender los medicamentos deberá hacerse con el conocimiento y la aceptación tanto de la paciente como de la familia y del obstetra. Debido a que no parece haber diferencias sustanciales entre exposición temprana y tardía, la reducción y la eventual suspensión del tratamiento se deberá considerar contra el riesgo de dejar sin tratamiento a la paciente.

Otro trabajo investigó si la duración del uso de antidepresivos durante el primer trimestre del embarazo incrementaba el riesgo de generar malformaciones congénitas en los hijos de mujeres diagnosticadas con diversos trastornos mentales. El procedimiento consistió en un estudio de casos y controles con la identificación y seguimiento de mujeres embarazadas entre los meses de enero de 1998 y diciembre de 2002, obteniendo la muestra a partir de los registros gineco-obstétricos en la provincia canadiense de Québec. Se seleccionaron a mujeres entre 15 y 45 años de edad que tuvieran al menos un diagnóstico de enfermedad psiquiátrica antes del embarazo y que hubieran utilizado antidepresivos por más de 30 días durante el año previo al embarazo. A los casos se les definió como cualquier tipo de malformación congénita diagnosticada en los hijos durante el primer año de vida. Se estimaron las razones de momios ajustadas para confusores relevantes y se aplicó un análisis de regresión logística. Un total de 2329 mujeres reunieron los criterios de inclusión. De todas ellas nacieron en total 189 hijos con algún tipo de malformación congénita (8.1% de la muestra). La duración del antidepresivo durante el primer trimestre del embarazo no se asoció con un incremento de riesgo de malformación. Por consiguiente, los datos obtenidos no apoyaron algún tipo de asociación entre la duración de la administración de antidepresivos durante el primer trimestre y malformaciones congénitas en los productos de mujeres con trastornos psiquiátricos. Estos resultados deberán ser de utilidad para aquellos clínicos que tienen que decidir si prescriben o no estos fármacos al inicio del embarazo.

(Gabriela Villarreal Valdés)

Bibliografía

OBERLANDER TF, WARBURTON W, MISRI S y cols.: Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study. *Br J Psychiatry*, 192:338-343, 2008.

RAMOS E, ST ANDRE M, REY E y cols.: Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry*, 192:344-350, 2008.

El panorama actual de la genética en psiquiatría

■ Las dificultades para encontrar a los genes responsables de las enfermedades mentales reflejan, por una parte, la complejidad de la investigación en genética, y por otra, las limitaciones que existen respecto de las definiciones y clasificaciones actuales de estos padecimientos. De acuerdo con una revisión efectuada en este campo y publicada en la revista *Nature*, los objetivos aún están lejos de alcanzarse. El artículo comienza con la valoración de los estudios citogenéticos en los que se han detectado translocaciones cromosómicas. Esta se ejemplifica con los trabajos efectuados con el gen 1 escindido en la esquizofrenia (DISC 1), el cual, es hasta este momento, uno de contendientes más fuertes en el estudio genético de las enfermedades mentales. Este gen codifica para una proteína constitutiva, involucrada en diversas vías bioquímicas en el sistema nervioso central. Sin embargo, los resultados de algunos de estos trabajos muestran lo difícil que es estudiar genéticamente a la psicopatología. El DISC 1 no se ha encontrado escindido o asociado a la esquizofrenia en muchos otros estudios de mapeo genético y, por otra parte, se ha asociado en algunos casos con otros trastornos como el bipolar y el autismo. Los investigadores están convencidos de que las variaciones del DISC 1 y de muchos otros genes pueden afectar los intrincados procesos a través de los cuales se desarrollan y funcionan los circuitos cerebrales. No obstante, es necesario considerar que aunque estén presentes uno o más genes de riesgo, las condiciones de estrés y otros factores externos pueden llegar a determinar cuándo y cómo se dispararán los síntomas.

Para muchos expertos en el tema, la identificación de los genes involucrados en las enfermedades psiquiátricas es una empresa casi imposible en el futuro cercano debido a que los diagnósticos actuales podrían no ser suficientemente precisos como para distinguir a una enfermedad de otra. Por otra parte, ejemplos como el del gen DISC 1, asociado a distintas enfermedades mentales, podrían sugerir un continuo biológico. En todo caso, muchos opinan que sería conveniente abandonar las definiciones clínicas convencionales y enfocarse en los «fenotipos intermedios». Estos serían características cuantificables como, por ejemplo, los cambios en la conformación, la conectividad y la funcionalidad de algunas estructuras cerebrales, lo cual podría ser un punto intermedio entre los genes de riesgo involucrados y las manifestaciones patológicas.

Por otra parte, el encontrar indicios de posibles asociaciones genéticas es un asunto de estadística: una asociación débil entre un gen y una enfermedad podría sólo ser significativa cuando el estudio incluya cientos o miles de participantes. Sin embargo, muchos de los estudios genéticos llevados a cabo en muestras extensas no sólo no han confirmado una asociación con los genes candidatos, sino que inclusive la han eliminado. En este sentido se menciona el ejemplo de un estudio reciente que incluyó a casi 750 sujetos esquizofrénicos y un número similar de controles, en el que analizó casi medio millón de polimorfismos de un solo nucleótido. Ninguno de los genes valorados obtuvo los requerimientos estadísticos rigurosos que se emplean en este tipo de análisis de barrido genómico como para considerarlo como un factor de riesgo. Basándose en lo encontrado en otros padecimientos como la diabetes y con la aplicación de procedimientos como el de la asociación a lo largo de todo el genoma, se considera que lo que podría requerirse son muestras mucho más extensas de sujetos para que sea posible detectar asociaciones. Quienes aún piensan que el modelo ideal de los estudios genéticos es el que incluye a los fenotipos intermedios, se enfocan más a la valoración de genes candidatos, sobre todo aquellos que ya tienen suficiente fundamento biológico como para considerarlos posibles factores de riesgo. Se considera que de un catálogo de entre 100 y 300 genes candidatos, sólo unos cuantos (tal vez entre cinco y 10) serían necesarios para precipitar manifestaciones psicóticas. Es probable que cada uno de los genes confiera por sí solo un riesgo muy bajo, lo cual hace difícil su identificación inequívoca por cualquier método. El reto en la identificación de estos genes se acrecienta por la dificultad para detectar a la muestra adecuada en dónde buscarlos. Los sistemas de clasificación que se utilizan en la actualidad, si bien han permitido darle una mejor estructura a la nomenclatura psicopatológica, aun están lejos de ser perfectos. Esto implica que es probable que en muchos estudios se estén analizando genes candidatos en grupos heterogéneos de pacientes que no portan las mismas variantes genéticas de riesgo.

Un trabajo ilustrativo de hacia dónde se han dirigido los nuevos estudios en genética psiquiátrica, es el que valoró el gen que codifica para la catecol-orto-metil-transferasa (COMT), enzima clave en el metabolismo de la dopamina. Este gen ya había sido asociado a la esquizofrenia en estudios de familia y de casos y controles. El siguiente paso fue examinar si la variación del gen se asociaba con un posible fenotipo intermedio del padecimiento. Se utilizó la resonancia magnética funcional (RMf) para evaluar la actividad de la corteza prefrontal, tomando en cuenta hallazgos previos que sugieren que ésta funciona de manera anormal en la esquizofrenia. Se encontró que las personas que portaban una variante específica del gen de la COMT tendían a presentar peor memoria de trabajo y menor actividad en la corteza prefrontal. La principal crítica que se hace al abordaje de los genes candidatos es que se restringe a una muy limitada lista de genes para los que se ha establecido una posible asociación con los padecimientos. Para muchos investigadores esto se debe al escaso conocimiento que aún se tiene sobre las bases

neurobiológicas de estos trastornos. Por esta razón se piensa que los estudios de asociación a lo largo de todo el genoma, con muestras grandes y con una buena definición del fenotipo, son los que más futuro tienen en la genética psiquiátrica. Por estas causas, se están elaborando en la actualidad varios estudios meta analíticos con la finalidad de incrementar el poder estadístico para detectar genes que no fueron identificados en los estudios iniciales. Una de estas iniciativas es la del «Consortio para el Estudio de Asociaciones a lo Largo del Genoma en Psiquiatría», que engloba a diversos grupos de investigación genética de Norteamérica y de Europa. Se enfoca principalmente al estudio de cinco padecimientos: autismo, trastorno por déficit de la atención, trastorno bipolar, depresión mayor y esquizofrenia, con la inclusión de cerca de 59000 sujetos. Por ejemplo, actualmente están comparando a 13000 casos de depresión mayor con 10000 controles. Para asegurarse de que todos los sujetos reclutados sean evaluados de manera similar, se les diagnostica al momento de ingresar al estudio sin considerar cómo habían sido diagnosticados previamente. Calculan que algunos de los primeros resultados se obtendrán en el año 2011. Tal vez se encuentren resultados a más corto plazo en otro tipo de estudios de asociación. Tal es el caso de aquellos en los que se analizan las porciones del genoma que se encuentran duplicadas o eliminadas en un individuo con respecto a otro. Un estudio de este tipo, publicado por Xen y colaboradores, demuestra que las variantes en el número de copias (VNC) se asocian con 10% de los casos de esquizofrenia sin antecedentes familiares. Parece ser que los VNC aparecieron de manera espontánea en el genoma del individuo (mutación *de novo*) y por lo tanto no se presentan en los padres. Algunas de estas regiones cromosómicas también se han implicado en casos de autismo, lo cual sugiere que genes dentro de tales regiones podrían relacionarse con diversos padecimientos. Estas mutaciones tienden a conferir un mayor riesgo de enfermedad y explicarían el por qué se han identificado en estudios de asociación en los que no se identificó una asociación con los polimorfismos de un sólo nucleótido.

La conclusión de este meticuloso análisis es que todo debe regresar a lo biológico, entendiendo que lo realmente importante es el impacto que ciertas variaciones genéticas puedan tener sobre las condiciones biológicas y cómo esto se traduce en enfermedad. Por su parte los genetistas epidemiológicos sostienen que sin un rigor estadístico, los genes candidatos, aun a pesar de que resultan atractivos, pueden llevar a caminos equivocados. Una vez que se identifiquen los genes estadísticamente validados, podría investigarse su participación en la condición patológica así como su interacción con otros genes y con el ambiente.

Nadie duda que el panorama se aclarará en la medida en que se generen más resultados y de que el poder de cada tipo de estudio genético y enfoque diagnóstico pueda determinarse con mayor precisión. El trabajo deberá ser conjunto y emprendido simultáneamente conforme se publiquen avances en las técnicas genéticas y se afinen los procedimientos de diagnóstico clínico. Los clínicos están convencidos de que las clasificaciones deben aplicar-

se con flexibilidad, y están conscientes también de que los tratamientos deben de controlar los diversos síntomas que muestren los pacientes, a pesar de ser manifestaciones comunes a dos entidades clínicas distintas. Cuando estas condiciones mejoren será entonces factible que la genética y sus hallazgos ofrezcan un panorama mucho más claro.

(Adriana Diaz Anzaldúa, Carlos Berlanga)

Bibliografía

ABBOTT A: Psychiatric genetics: The brains of the family. *Nature*, 454:154-157, 2008.

XU B, ROOS JL, LEVY S y cols.: Strong association of *de novo* copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nature Genet*, 40 (7):880-885, 2008.

SULLIVAN PF, LIN D, TZENG JY y cols.: Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol. Psychiatr*, 13:570-584, 2008.

Inhibidores duales en el tratamiento de la ansiedad generalizada

■ El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es un padecimiento crónico en cuya etiología se ha involucrado la participación tanto de los sistemas de neurotransmisión noradrenérgica como serotoninérgica. Desde hace tiempo se publicó un cierto número de ensayos clínicos controlados que demostraron la eficacia de la venlafaxina, inhibidor dual de recaptura de noradrenalina y serotonina (ISRNAs), para este padecimiento. Recientemente han aparecido otros trabajos que examinan la eficacia de otro ISRNAs: la duloxetina. Un primer estudio se llevó a cabo con el reclutamiento de pacientes en diversos países, que fueron detectados en niveles de atención primaria. Incluyeron a sujetos mayores de 18 años de edad que participaron en un ensayo clínico de nueve semanas de duración. El diseño fue doble-ciego, con un grupo comparativo de placebo, dosis fija de medicación y asignación aleatoria de la maniobra terapéutica. Participó un total de 513 pacientes con diagnóstico de TAG, de acuerdo a los criterios del DSM-IV. El promedio de edad fue de 43.8 años y el 67.4% fueron mujeres. Se conformaron tres grupos de tratamiento: uno con 60 mg/día de duloxetina (n=168), otro con 120mg/día (n=170) y el tercero con placebo (n=175). La medida primaria de eficacia fue la modificación de la calificación total de la escala de Hamilton para ansiedad. Las medidas secundarias incluyeron a la escala de discapacidad de Sheehan, las calificaciones de los factores psíquicos y somáticos de ansiedad del Hamilton y las determinaciones del nivel de respuesta, remisión y mejoría sostenida a partir de la calificación global de esta misma escala.

Comparados con el grupo placebo, ambos grupos de duloxetina mostraron en forma significativa una mayor reducción en la severidad de los síntomas ansiosos. Esta reducción se observó tanto en los factores sintomáticos

psíquicos como en los somáticos. De acuerdo a la escala de Sheehan, los pacientes con duloxetina tuvieron una mejoría superior en cuanto al nivel funcional, tanto en forma global como en cada uno de los dominios de esta escala. Finalmente, quienes recibieron medicación activa mostraron tasas más elevadas del nivel de respuesta, de remisión y de mejoría sostenida en comparación con quienes recibieron placebo. En cuanto a los abandonos del tratamiento por intolerancia, se encontraron los siguientes datos: 11.3% para duloxetina 60mg, 15.3% para duloxetina 120mg y 2.3% para el placebo. Los resultados mostraron en forma clara que la duloxetina, en las dos dosis utilizadas, fue un tratamiento eficaz y bien tolerado para el TAG, por lo que este medicamento puede considerarse como una alternativa adecuada para el manejo de este trastorno en el nivel primario de atención médica.

Un segundo estudio publicado tuvo como objetivo determinar la eficacia de la duloxetina para el TAG, en pacientes tratados en la consulta especializada, y con un procedimiento de dosis flexibles. Participó un total de 327 pacientes adultos portadores del trastorno, tratados en consulta externa a lo largo de 10 semanas consecutivas. Se les asignó de manera aleatoria a recibir duloxetina en dosis de 60 hasta 120mg/día (n=168) o bien placebo (n=159). La medida primaria de eficacia fue el cambio en la calificación global de la escala de Hamilton para ansiedad, entre el inicio y el final del tratamiento. Las medidas secundarias incluyeron el nivel de respuesta (el porcentaje de cambio en la calificación de la escala), la calificación de la escala de Impresión Clínica Global, y la calificación de la escala de discapacidad de Sheehan.

Quienes recibieron duloxetina mostraron una respuesta significativamente mayor a la obtenida con el placebo, considerando la reducción de la calificación total de la escala de Hamilton. Estos pacientes presentaron además una tasa mayor de respuesta y de mejoría; también mostraron una mejoría sustancial en cuanto a lo determinado por la escala de Sheehan, incluyendo a las áreas laborales, sociales y familiares. En cuanto a los abandonos debidos a intolerancia al fármaco, estos fueron más comunes en el grupo de duloxetina, comparado con el grupo de placebo. Los efectos secundarios que se presentaron con mayor frecuencia entre quienes recibieron duloxetina fueron náusea, mareo y somnolencia. Las conclusiones de este estudio, de acuerdo a sus autores, es que la duloxetina representa un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado para el manejo del TAG. Sin embargo es necesario conocer la eficacia de este medicamento en comparación con otros inhibidores duales y con otras alternativas farmacológicas que han demostrado también eficacia para este trastorno. De esta manera el clínico podrá seleccionar la opción que más ventajas tenga para cada paciente en particular.

(Mónica del Río Cabrero)

Bibliografía

KOPONEN H, ALLGULANDER C, ERICKSON J y cols.: Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*, 9:100-107, 2007.

RYNN M, RUSSELL J, ERICKSON J y cols.: Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*, 25:182-189, 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

