

Aspectos neuroanatómicos y neurofisiológicos de los trastornos del ánimo

■ Las causas fisiopatológicas de los trastornos afectivos aún se desconocen en su totalidad. Sin embargo, gracias a la información originada en diversos estudios neurofisiológicos y neuroquímicos, algunas de estas causas han sido estudiadas para entender —al menos parcialmente— la compleja red de interacciones funcionales y anatómicas que participan en el desarrollo de estas enfermedades. Por otra parte, aún no es posible dilucidar con toda claridad los mecanismos por los que los fármacos producen modificaciones en los circuitos cerebrales, y que finalmente conducen al efecto antidepressivo. Los datos de un reciente estudio de imágenes cerebrales demuestran que hay importantes estructuras cerebrales que participan en el control de los afectos; además ponen en evidencia que sus acciones están enlazadas y coordinadas fisiológicamente. Sus resultados corroboran la información de un trabajo previo en el que se había demostrado que los antidepressivos reestablecen la integridad funcional que se pierde en los estados depresivos.

La amígdala, por medio de sus múltiples conexiones con otras regiones límbicas y con la corteza cerebral, participa en diversas fases del procesamiento y regulación del ánimo. Por consiguiente, es factible que en ciertos trastornos depresivos, una de muchas alteraciones sea la pérdida del acoplamiento fisiológico entre la amígdala y los otros componentes de los sistemas cerebrales involucrados en el control del afecto. También de acuerdo con este concepto, es probable que parte del efecto terapéutico de los antidepressivos se deba a la facilitación de un reacoplamiento de estas mismas estructuras. Esta hipótesis se ha explorado por medio de técnicas de imágenes cerebrales funcionales. Los autores de este trabajo efectuaron un mapa por imágenes del acoplamiento de las amígdalas derecha e izquierda con un procedimiento de resonancia magnética funcional. Utilizaron las imágenes adquiridas de 19 pacientes con depresión mayor activa antes de iniciar tratamiento y de 19 voluntarios sanos. A todos se les evaluó en dos ocasiones: al inicio y ocho semanas después, utilizando como estímulo el procesamiento afectivo generado por

la visualización de imágenes de rostros. Entre la primera y segunda adquisición de imágenes, los pacientes recibieron tratamiento con fluoxetina en dosis de 20 mg diarios.

Los autores encontraron un acoplamiento bilateral positivo entre la amígdala y las regiones medial temporal y ventral occipital y un acoplamiento negativo entre esta misma y la corteza anterior del cíngulo. El tratamiento antidepressivo se asoció a un incremento significativo del acoplamiento entre la amígdala y las cortezas frontal derecha y del cíngulo, así como con el estriado y el tálamo. Después del tratamiento, los incrementos del acoplamiento funcional con el frontal y otras regiones fue mayor para la amígdala izquierda que para la derecha. Estos resultados indican que los efectos de los antidepressivos pueden ser medidos en términos de recuperación del acoplamiento de los componentes de los sistemas límbicos. La evidencia más clara en este estudio fue el incremento del acoplamiento funcional de la amígdala izquierda después del tratamiento.

Estos resultados corroboran los datos de un estudio previamente publicado en el cual se investigaron los efectos de la sertralina —un antidepressivo inhibidor selectivo de la recaptura de la serotonina— sobre la conectividad cortico-límbica. Los autores efectuaron un estudio de imágenes por resonancia magnética funcional en 12 pacientes con

Contenido

Aspectos neuroanatómicos y neurofisiológicos de los trastornos del ánimo	61
La prevención del trastorno de estrés postraumático por medio de la psicoterapia conductual	62
La psicoterapia como parte del tratamiento psiquiátrico integral	63
Efecto de la nicotina en la psicopatología ¿Trascendente o irrelevante?	63
El número necesario de sujetos a tratar en los ensayos clínicos para la toma de decisiones	64
Avances y controversias en la psiquiatría genética	66

depresión unipolar sin medicación y en 11 controles sanos. Las imágenes se obtuvieron al inicio del estudio y al concluir seis semanas de seguimiento. Los deprimidos recibieron sertralina a dosis terapéuticas a lo largo del periodo entre las dos evaluaciones. Durante cada sesión de resonancia, los sujetos completaron un experimento convencional de diseño de bloques. Posteriormente, la conectividad entre las regiones corticales y límbicas se midió utilizando las correlaciones de las fluctuaciones del oxígeno sanguíneo de baja frecuencia dependiente del nivel (LFBF) durante la exposición continua a imágenes neutras, positivas y negativas. En la fase basal los pacientes presentaron, tanto en los periodos de descanso como en los periodos de exposición a imágenes con valencia afectiva, correlaciones reducidas de LFBF córtico-límbicas en comparación con los controles. Después del tratamiento, tanto en los periodos de descanso como en los de exposición a estímulos neutros y positivos, los pacientes tuvieron un incremento de la correlación entre la corteza anterior del cíngulo y las regiones límbicas. Sin embargo, ante la exposición a estímulos negativos las correlaciones córtico-límbicas permanecieron reducidas en estos mismos sujetos.

Los resultados de estos estudios son concordantes con la hipótesis de que en la depresión hay una condición fisiológica disfuncional entre la amígdala y la corteza, y que el tratamiento antidepressivo puede incrementar la conectividad córtico-límbica y por lo tanto aumentar el efecto de la influencia regulatoria de las funciones corticales sobre las límbicas en el control del afecto.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

CHEN CH, SUCKLING J, OOI C y cols.: Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacol*, 33:1909-1918, 2008.

ANANDA, LI Y, WANG Y y cols.: Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an fMRI study. *Neuropsychopharmacol*, 30:1334-1344, 2005.

La prevención del trastorno de estrés postraumático por medio de la psicoterapia conductual

■ La ocurrencia de un trastorno de estrés agudo (TEA) como consecuencia de un evento traumático amenazante para la vida, incrementa el riesgo de desarrollar posteriormente un trastorno de estrés postraumático. Un grupo de investigadores en Australia estudió a 90 sujetos con el diagnóstico de TEA (criterios del DSM-IV), que habían tenido en el mes previo al estudio la experiencia de una situación violenta no sexual o de un accidente en vehículo motorizado. Una vez identificados, se les proporcionó aleatoriamente psicoterapia cognitiva de reestructuración, psicoterapia conductual de exposición o bien se les regis-

tró en lista de espera. Los que recibieron el procedimiento psicoterapéutico fueron evaluados a las seis semanas y a los seis meses después del inicio del tratamiento. El grupo que permaneció en lista de espera sólo fue evaluado a las seis semanas ya que posteriormente fue necesario iniciarles tratamiento farmacológico.

El procedimiento psicoterapéutico incluyó cinco sesiones por semana, en las cuales los pacientes asignados a la terapia de exposición recibieron técnicas de exposición imaginaria y psicoeducación, complementadas con la elaboración de tareas similares en casa. Los procedimientos de reestructuración cognitiva incluyeron la exposición *in vivo* a estímulos jerárquicamente ordenados y el ensayo de estrategias encaminadas a prevenir recaídas. La reestructuración cognitiva constó de la aplicación de las técnicas estándar de la terapia cognitiva, incluyendo psicoeducación, monitoreo, modificación de pensamientos automáticos, enfrentamiento de pensamientos catastróficos y el contrarrestar el enfoque negativo sobre la incapacidad personal para enfrentar al estrés.

Los datos analizados incluyeron sólo a los sujetos que completaron el tratamiento de seis semanas (77% de la muestra inicial). Al final de este periodo sólo el 12% de quienes recibieron la terapia de exposición cumplieron con los criterios diagnósticos de trastorno de estrés postraumático. Este resultado contrastó de manera significativa con el resto de los sujetos, ya que el trastorno se presentó en el 52% de quienes recibieron terapia de reestructuración cognitiva y en 71% de los sujetos en lista de espera. Al finalizar los seis meses de tratamiento, el grupo que recibió terapia de reestructuración cognitiva tuvo un riesgo 5.7 veces mayor de presentar trastorno de estrés postraumático, que el grupo que recibió la terapia de exposición. Al comparar ambas técnicas se encontró que quienes recibieron la terapia de exposición tuvieron, en comparación con el otro grupo, menos síntomas y un mejor nivel de funcionalidad durante la etapa de seguimiento.

Los resultados de este estudio muestran que si a los pacientes con experiencias traumáticas se les somete de manera temprana a técnicas de reexposición al trauma, se desensibilizan al estrés causado por el recuerdo del evento. Así pues, los niveles de evitación también disminuyen debido a que los pacientes adquieren la sensación de dominio sobre el trauma. Además, los autores comparan sus resultados con los de otros procedimientos como, por ejemplo, la discusión en grupo del trauma sin exposición que utilizan los militares norteamericanos o bien la evocación vivencial del trauma pero hasta después de varios años de haber sucedido. Estos procedimientos, de acuerdo a su experiencia, no sólo no reducen los síntomas sino que incluso los pueden reactivar. Si bien la terapia de reestructuración cognitiva no afecta negativamente, es menos eficaz que la terapia de exposición.

(Margarita Horta Carrillo)

Bibliografía

BRYANT RA, MASTRODOMENICO J, FELMINGHAM KL y cols.: Treatment of acute stress disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 65:659-667, 2008.

La psicoterapia como parte del tratamiento psiquiátrico integral

■ Además de prescribir fármacos para las enfermedades mentales, el papel del psiquiatra incluye tradicionalmente la práctica de la psicoterapia en cualquiera de sus modalidades. No obstante, hay evidencia de que el uso de esta última opción terapéutica ha disminuido con el paso del tiempo. Es por ello que un grupo de investigadores, cuyo trabajo fue recientemente publicado, se dio a la tarea de conocer las tendencias del uso de la psicoterapia en la práctica clínica de una muestra representativa de psiquiatras norteamericanos que ejercen la consulta privada. Los autores analizaron los datos generados por una encuesta nacional de atención médica ambulatoria, que abarcó el periodo de tiempo transcurrido entre los años 1996 y 2005. Por medio de un análisis multivariado determinaron la tendencia al uso de la psicoterapia, haciendo los ajustes requeridos de acuerdo a las características de los pacientes, de las consultas y del lugar en donde se llevaron a cabo. Además, con un análisis que incluyó el nivel de la consulta otorgada, se valoraron los cambios en las tendencias de los psiquiatras a lo largo del tiempo en cuanto a la provisión de intervenciones psicoterapéuticas. Se consideraron sólo consultas de más de 30 minutos de duración y se dividieron entre quienes la practicaban siempre, en ocasiones o nunca durante una semana típica.

Los investigadores encontraron que la psicoterapia se utilizó en 5597 consultas de un total de 14108 (34%), a lo largo de diez años. El porcentaje de visitas en el que se otorgó atención con psicoterapia fue declinando a lo largo del tiempo: de 44.4% en 1996-1997 a 28.9% en 2004-2005 ($p < 0.001$). Esta reducción se relacionó con la disminución en el reembolso de los seguros de atención médica para este tipo de intervenciones y con el incremento de la prescripción de psicofármacos. Así, el bajo uso de la psicoterapia se correlacionó con una reducción en el número de psiquiatras en práctica activa que «siempre» proporcionaban psicoterapia a sus pacientes. Esta reducción fue de 19.1% en el periodo 1996-1997 a 10.8% en el periodo 2004-2005 ($p=0.001$). Además, al comparar a los psiquiatras que «siempre» proporcionaban psicoterapia a todos sus pacientes con aquellos que no la proporcionaban o que la proporcionaban sólo a unos cuantos, se evidenciaron diferencias importantes. Quienes mantenían la práctica de psicoterapia para todos o para al menos la mayoría de sus pacientes, tenían más pacientes que pagaban directamente el costo de sus tratamientos, menos pacientes que cubrían el costo de la consulta por medio de seguros médicos y además prescribían infrecuentemente medicamentos. Quienes no proporcionaban psicoterapia o bien lo hacían con menos frecuencia atendían a un número mayor de pacientes asegurados y prescribían más medicamentos.

Al discutir sus resultados, los autores proponen varias razones para explicarlos. Por una parte, consideran que el número de psiquiatras que proporcionan psicoterapia se ha reducido de manera importante a lo largo de los últimos años. Esta tendencia se debe en parte a que cada vez hay menos profesionistas que se especializan en psicoterapia. La causa de esta tendencia la explican por la falta de incentivos financieros y por el crecimiento explosivo del uso de la psicofarmacología. Además de lo mencionado por ellos, es necesario hacer otras consideraciones. El estudio refleja la tendencia en un solo país con características muy específicas, por lo que habría que conocer lo que

sucede en otros lugares con diferente entrenamiento médico y con otros perfiles financieros en el campo de la atención a la salud. Por otra parte, se debe tomar en cuenta que la demanda del tipo de atención que la población solicita ha cambiado con el tiempo. La tendencia de la búsqueda de atención psiquiátrica por quienes presentan diversos problemas de salud mental tiende cada vez más hacia los que solicitan atención psiquiátrica para la resolución inmediata de problemas agudos, los cuales mejoran más rápido y en apariencia más fácilmente con la medicación que con el proceso psicoterapéutico que requiere de un tiempo mayor para obtener resultados. En este sentido, se puede decir que la práctica se ha modificado no por las preferencias o por los intereses particulares de los clínicos, sino para solventar estas demandas. También hay que tomar en cuenta que en estos cambios interviene la dificultad que representa llevar a cabo estudios clínicos que comparen intervenciones psicoterapéuticas con intervenciones psicofarmacológicas. El clínico, que cada vez es más consciente de que su práctica se debe basar en evidencias científicamente fundamentadas, ante esta falta de información tiene poco sustento para elegir a la psicoterapia como la modalidad terapéutica con mayores probabilidades de éxito para ciertos padecimientos. Este trabajo indudablemente llama a la reflexión de cómo ha evolucionado la práctica clínica de la especialidad, pero también es una alerta para no dejar en el olvido una arma terapéutica de fundamental importancia en la psiquiatría, que deberá persistir en la educación de las nuevas generaciones de profesionistas.

(Mónica del Río Cabrero)

Bibliografía

MOJTABAI R, OLFSO M: National trends in psychotherapy by office-based psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry*, 65:962-970, 2008.

Efecto de la nicotina en la psicopatología

■ La relación entre tabaquismo y psicopatología es un tema que desde hace tiempo genera controversia y discusión. Existe evidencia de que el consumo de tabaco empeora la evolución de ciertas entidades clínicas mientras que mejora otras. Esta controversia queda plasmada en los resultados de dos recientes trabajos de investigación, uno de ellos efectuado en pacientes bipolares y el otro en pacientes con esquizofrenia.

De acuerdo a los datos del primer trabajo, el consumo de tabaco se asoció a peor evolución en pacientes bipolares que cursaban con episodios agudos de manía. Para los investigadores es claro que los clínicos, en lugar de percibir al consumo de tabaco como parte del estilo de vida de los enfermos con trastornos afectivos, deben percibirlo como una condición de comorbilidad que requiere de manejo. Se ha establecido que alrededor de una tercera parte de los pacientes bipolares son fumadores y que muchos de ellos cumplen con los criterios clínicos suficientes para considerar la presencia de dependencia a la nicotina. De hecho, se calcula que este grupo tiene un riesgo casi cuatro veces mayor que el resto de la población para desarrollar dependencia nicotínica.

También existe evidencia de que los antecedentes de tabaquismo en los bipolares se asocian con los inicios más tempranos de la enfermedad, mayor severidad sintomática, bajo funcionamiento y mayor riesgo de intentos de suicidio. A pesar de esto se ha estudiado poco la relación entre el tabaquismo y el curso de la enfermedad bipolar. En este estudio, los investigadores analizaron esta relación a partir de los datos obtenidos en tres ensayos clínicos que probaron la eficacia de los antipsicóticos atípicos para el control de los episodios agudos de manía. De un total de 807 pacientes, más de la mitad (467) eran fumadores. Asimismo, al analizar en forma integral los datos de los tres estudios, encontraron que los no fumadores tuvieron una recuperación mayor del cuadro agudo de acuerdo a las calificaciones de la escala de Young para manía y de la escala de impresión clínica global para trastorno bipolar. Además, el efecto del tabaquismo sobre la evolución del cuadro fue más notorio a mediano y largo plazo que durante las primeras semanas de tratamiento. Los autores consideran que la nicotina actúa estimulando a los receptores nicotínicos cerebrales, lo que incrementa la liberación de varios neurotransmisores como la dopamina, noradrenalina, serotonina, GABA y glutamato. Debido a que los antipsicóticos son antagonistas de la dopamina y serotonina, la nicotina puede generar una reducción de este efecto. Los investigadores concluyeron que, independientemente de cuál sea el mecanismo neuroquímico subyacente, los clínicos deben considerar, como parte del tratamiento integral, la recomendación de reducir o eliminar el consumo de tabaco en pacientes deprimidos y bipolares.

Una segunda investigación se desarrolló para determinar el efecto del consumo de tabaco y de la utilización de parches de nicotina sobre la actividad neurocognitiva de los esquizofrénicos. Se calcula que hasta 90% de todos los esquizofrénicos fuman, por lo que una pregunta importante ha sido saber si la nicotina tiene algún papel en la enfermedad y particularmente en las funciones de cognición. Con este objetivo, los autores efectuaron un estudio en 38 sujetos consumidores de tabaco, de los cuales 22 tenían el diagnóstico de esquizofrenia y los restantes 16 fueron sujetos sanos que conformaron el grupo de comparación. Todos los incluidos en el estudio cumplían con los criterios diagnósticos de dependencia a la nicotina. Para realizar este estudio, se utilizó una prueba estandarizada de cognición que evalúa funciones ejecutivas, de orientación y del estado de alerta. La prueba se aplicó en tres condiciones específicas: 1) basales, 2) después de un periodo nocturno de abstinencia de ocho horas y 3) tres horas después de la aplicación de un parche transdérmico de nicotina de 21 mg. Los resultados mostraron que los dos grupos no difirieron globalmente en ninguna de las tres evaluaciones cognitivas de la prueba, ni en ninguna de las tres condiciones (basal, abstinencia y parche). Sin embargo, los esquizofrénicos tuvieron, en comparación con los controles, un tiempo de reacción más breve cuando se evaluó la condición basal contra la aplicación del parche transdérmico.

También los esquizofrénicos presentaron respuestas más imprecisas en la fase de abstinencia en comparación con la fase de la aplicación del parche, mientras que en los

controles no se evidenció esta diferencia. En conclusión, este trabajo demostró que la velocidad y la precisión de las funciones cognitivas en los esquizofrénicos son afectadas ante una condición de abstinencia de nicotina y mejoran cuando ésta se administra. Es importante señalar que en los controles esta diferencia no se presentó.

Estas dos investigaciones comprueban cómo el consumo de una sustancia adictiva y socialmente aceptada como es el caso de la nicotina, puede producir efectos diferentes dependiendo de la psicopatología que se trate. Así, mientras que en los pacientes afectivos parece ser que empeora el curso de la enfermedad, en la esquizofrenia tiene un papel positivo en cuanto a la mejoría de la cognición. Independientemente de los riesgos a la salud provocados por el tabaquismo, los clínicos decidirán cuándo y en cuáles pacientes es recomendable evitar su consumo, o bien cuándo el uso de la nicotina resulta terapéutico.

(Rafael Lopez Sánchez)

Bibliografía

BERK M, NG F, WEI V W y cols.: Going up in smoke: tobacco smoking is associated with worst treatment outcomes in mania. *J Affect Disord*, 110:126-134, 2008.

AHNALLEN CG, NESTOR PG, SHENTON ME y cols.: Early nicotine withdrawal and transdermal nicotine effects on neurocognitive performance in schizophrenia. *Schizophr Res*, 100:261-269, 2008.

¿Trascendente o irrelevante? El número necesario de sujetos a tratar en los ensayos clínicos para la toma de decisiones

■ La buena práctica clínica requiere de la toma de decisiones terapéuticas bien fundamentadas. Con el incremento continuo de publicaciones científicas sobre ensayos clínicos en farmacología, encontrar una intervención que realmente sea superior a las conocidas y que por lo tanto pueda ayudar al clínico a normar su criterio, es una labor compleja. Al revisar cualquier trabajo publicado en esta área, surgen tres preguntas básicas que requieren de una respuesta clara. La primera es: ¿el resultado obtenido de una intervención comparativa es real o puede ser atribuido a la casualidad? (significancia estadística); en segundo lugar: ¿si este resultado es real, cuál es su magnitud? (tamaño del efecto); y tercero: ¿el resultado tiene sentido y es útil para la práctica clínica? (significancia clínica). La significancia estadística se expresa en términos de probabilidad en donde un resultado se considera significativo cuando el valor $p < 0.05$. No obstante, un resultado con un valor estadístico significativo sólo nos habla de su probabilidad de ocurrencia no casual, pero no de su magnitud o de su significado clínico. En relación al tamaño del efecto, muchas veces se asume que entre menor sea la probabilidad obtenida, mayor será el tamaño del efecto. Por ejemplo, un valor de $p = 0.001$ se asocia con un mayor tamaño del efecto que un valor de $p = 0.05$. Sin embargo, el tamaño del

efecto no necesariamente tiene una relación directa con el valor de «p», debido a que un resultado no significativo puede deberse a otros factores no relacionados con el tamaño del efecto (mediciones inadecuadas, diseño inapropiado, etc.). Aun cuando las diferencias observadas con distintos tratamientos para muchos de los trastornos mentales se consideren clínicamente relevantes, la determinación de su significancia clínica sólo se podrá conocer con mayor precisión si se calcula el número necesario de sujetos a tratar (NNT).

El NNT fue introducido hace aproximadamente 20 años por Laupacis como una medición clínica que representa el número de pacientes que se necesitarían tratar con dos o más intervenciones comparativas para observar una diferencia en el resultado clínico. Es fácil de calcular para cualquier resultado binario (con respuesta clínica/sin respuesta clínica, con remisión/sin remisión, presencia/ausencia del evento adverso, etc.). Por ejemplo, un NNT de 3 representaría obtener una diferencia en el resultado clínico por cada tres pacientes tratados, lo cual, de forma general es de gran relevancia clínica; por el contrario, un NNT de 100 indicaría diferencias irrelevantes entre ambas intervenciones. Sin embargo, la significancia clínica del NNT dependerá en gran medida del objetivo de las intervenciones o bien del desenlace observado. Por ejemplo, una intervención debe ser evitada si provoca una muerte adicional por cada 1000 pacientes (NNT=1000). De forma inversa, un NNT de 3 para la presencia de resequead de boca como efecto secundario es irrelevante cuando el medicamento evaluado muestra una eficacia excelente. De forma general, los NNT de un sólo dígito (2 a 9) son lo suficientemente relevantes en mostrar una diferencia en la práctica clínica cotidiana. El NNT de dos o tres dígitos no es relevante cuando se comparan mediciones rutinarias de eficacia, pero son relevantes cuando se trata de eventos adversos con consecuencias a largo plazo. El NNT de cuatro dígitos es irrelevante en la comparación de intervenciones excepto cuando se evalúa la utilidad de inmunizaciones o cuando se examinan resultados letales. Para calcular el NNT el primer paso es tomar la diferencia existente entre la proporción de pacientes que tuvieron el resultado de interés en ambas intervenciones (riesgo atribuible = $f_A - f_B$), y posteriormente obtener el recíproco de esta diferencia (NNT = $1/f_A - f_B$). Los decimales del resultado obtenido se redondean al siguiente número entero para no sobreestimar o subestimar las diferencias entre intervenciones (NNT=3.2 o 3.7 se redondea a 4). La obtención de un NNT negativo (p. ej., NNT= -5) implica un resultado desfavorable para la intervención B, o un Número Necesario para Dañar (NND) positivo (p. ej., NND= +5). Los intervalos de confianza (IC) deben ser reportados junto con el NNT. Si el IC incluye al «infinito», esto significa que existe la posibilidad de que se requiera un número infinito de pacientes tratados con una intervención para poder encontrar una diferencia en relación a otra intervención, es decir, no existe en realidad diferencia alguna. En cambio, un IC al 95% de 5 a 15 significa que nos enfrentamos a un NNT que con un 95% de probabilidad cae entre 5 y 15 pacientes. De forma general, en el cálculo del NNT, si uno de los extremos del IC es un número negativo y el otro extremo tiene un valor positivo, el resultado no será estadísticamente significativo.

El NNT ha sido empleado en el área de la psiquiatría. En cuanto al trastorno depresivo mayor un ejemplo es la evaluación de la eficacia del antidepresivo duloxetina mediante el NNT. Así, se obtuvieron los datos de diversos ensayos clínicos que emplearon duloxetina, fluoxetina o paroxetina de 8 a 9 semanas, y cuya comparación incluyera a un grupo con placebo. Asimismo, se incluyeron estudios cuyas definiciones de respuesta clínica y remisión se obtuvieron mediante la Escala de Depresión de Hamilton y la

Escala de Impresión Clínica Global. De forma general, se observaron NNT favorables para los tres medicamentos en contraste con el placebo y aun cuando los NNT para la duloxetina fueron mayores que aquellos de la fluoxetina y la paroxetina, la diferencia observada entre los tres medicamentos no fue significativa debido a que sus IC se sobreponían. En cuanto a la esquizofrenia, los principales hallazgos del uso del NNT se observan en el estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness). El NNT para cualquier causa de abandono del tratamiento en la fase 1 para olanzapina, en contraste con perfenazina, quetiapina, risperidona y ziprasidona fue de un rango de 6 a 11, con una ventaja para la olanzapina. Por ejemplo, por cada seis pacientes aleatorizados a olanzapina en lugar de quetiapina, hubo un paciente tratado con olanzapina que, de forma adicional, no abandonó el tratamiento en la fase 1. Sin embargo, este dato sólo hace referencia al abandono del tratamiento y no incluye otras variables que pueden influir en la toma de decisiones. Por ejemplo, en este mismo estudio, al obtener el NNT en relación con el aumento de peso y los efectos metabólicos, y su relación con el abandono del tratamiento durante la fase 1, la olanzapina tuvo NNT entre 13 y 18, en contraste con los antipsicóticos restantes. De la misma forma, los resultados de fases subsecuentes del CATIE promueven la noción de que la aplicación del NNT puede cuantificar las diferencias encontradas en términos de abandono del tratamiento tras la aleatorización y refuerza la noción de que la importancia de considerar el contexto clínico para la interpretación del NNT.

Adicionalmente, se evaluaron otros resultados tales como el índice de rehospitalizaciones y la presencia de eventos adversos. En cuanto a las hospitalizaciones, el NNT mostró una variación de tres a siete en favor de la olanzapina en contraste con otros antipsicóticos durante la fase 1. En cuanto a la presencia de eventos adversos, se observaron NNT significativos en contraste con el uso de placebo, el aripiprazol para la cefalea (NNT=20) y la náusea (NNT=17), la ziprasidona para la cefalea (NNT=15) y la olanzapina para la hipotensión (NNT=50), entre otros hallazgos.

Sin embargo, antes de tomar una decisión en la práctica clínica cotidiana, es importante que el clínico evalúe si el tipo de pacientes empleados en estos estudios es similar al observado en su práctica clínica, así como si las dosis empleadas no difieren sustancialmente de aquellas empleadas en la práctica clínica. Además, es necesario recordar que el NNT se obtiene a partir de un resultado dicotómico y que no incluye otras variables que pueden influir en su resultado, tales como la tolerabilidad de cada uno de los pacientes, sus preferencias individuales, etc. Finalmente cabe destacar que el uso del NNT y su adecuada interpretación dependerán de la fuente de donde provengan los datos. Un diseño o análisis estadístico inadecuado cuestionan su utilidad. Además, como se mencionó anteriormente, se debe considerar el juicio clínico para adaptar los resultados obtenidos del NNT. Por ejemplo, se deben cotejar tanto las similitudes en las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el análisis, como de aquellos que son tratados en la práctica clínica cotidiana. Dentro de las ventajas del NNT es que éste puede ser explicado de una forma eficaz a los pacientes y sus familiares, lo cual podría repercutir favorablemente en el tratamiento del paciente.

(Ana Fresán Orellana)

Bibliografía

- CITROME L: Compelling or irrelevant? Using the number needed to treat can help decide. *Acta Psychiatr Scand*, 117:412-419, 2008.
CITROME L: Can you interpret confidence intervals? It's not that difficult. *Curr Psychiatry*, 6:77-82, 2007.

Avances y controversias en la psiquiatría genética

■ Distintos trastornos psiquiátricos tales como el bipolar, la esquizofrenia y el autismo, son altamente heredables. Sin embargo, la identificación de sus bases genéticas ha sido un reto debido a que es poco común que los resultados de un buen número de estudios se puedan reproducir. En cierta forma la incorporación al análisis genético de los rasgos intermedios (endofenotipos) y la inclusión de los factores ambientales han permitido aclarar algunos aspectos. De igual manera, las variantes heredadas poco comunes y los datos provenientes de las mutaciones estructurales *de novo*, han aportado información.

Muchos investigadores en este campo consideran que en la actualidad, si se quiere seguir avanzando, no hay otro recurso más que el de la unión de esfuerzos. La información sustentable solamente se podrá conseguir con el incremento del tamaño de las muestras y su incorporación en procedimientos de meta-análisis de estudios de casos y controles. También se requerirá prestar más atención a familias con muchos miembros afectados, a los casos poco comunes y a la incorporación del conocimiento reciente respecto a las vías y las funciones biológicas alteradas en estos padecimientos.

El saber que las enfermedades mentales graves se asocian a una fecundidad reducida, genera una presión de selección negativa en los alelos de riesgo y explica, en parte, el por qué no se pueden encontrar variaciones comunes que señalen riesgos de desarrollar trastornos importantes tales como el autismo, la esquizofrenia o el retardo mental. De esta manera, en contraste con lo considerado previamente, las variantes esporádicas pueden ser las responsables de una fracción importante del riesgo genético global. A diferencia de las mutaciones infrecuentes de nucleótido único, las que ocurren en el número de copias pueden ser detectadas en el proceso de barrido genómico, con la aplicación de arreglos del polimorfismo de nucleótidos únicos. Este procedimiento ha llevado a la identificación de ciertas variaciones en el número de copias asociadas al retardo mental y al autismo. Los autores de un reciente trabajo sobre la genética de la esquizofrenia, utilizaron una muestra obtenida de un registro poblacional para identificar variaciones *de novo* en el número de copias. Así, analizaron un total de 9878 transmisiones de padres a hijos, identificando 66 de estas variaciones. En ellas se probó su asociación en una muestra de 1433 casos de esquizofrenia y 33250 controles. En la primera fase de la asociación se identificaron tres deleciones que mostraban una asociación nominal con esquizofrenia (1q21.1, 15q11.2 y 15q13.3). Estas fueron seguidas por una segunda fase, de 3258 casos y 7951 controles, en la cual se encontró una asociación entre las tres deleciones y la esquizofrenia así como otras psicosis. La identificación de estas infrecuentes pero recurrentes variantes de riesgo, al ocurrir en forma independiente y al estar sujetas al fenómeno de selección negativa, es un importante hallazgo por sí mismo. Su análisis puede también señalar el camino para identificar variantes de riesgo entre

los genes que sean más prevalentes y que correspondan a vías adicionales para el desarrollo de la esquizofrenia.

Otro estudio similar efectuado con el procedimiento de barrido genómico, en el cual se utilizó la técnica de microarreglos de alta densidad, reportó la identificación de variaciones infrecuentes en el número de copias en 3391 pacientes esquizofrénicos y en 3181 controles. Para aquellas variaciones observadas en menos de 1% de la muestra y con más de 100 kilo-bases de longitud, la carga total se incrementó 1.15 veces en los esquizofrénicos. Este efecto resultó más pronunciado en las variantes más infrecuentes y de aparición única. Tal y como los autores esperaban, las deleciones se observaron dentro de la región crítica para el síndrome velo-cardio-facial, en el cual 30% de los sujetos que lo presentan tienen manifestaciones psicóticas. Las asociaciones con la esquizofrenia también se encontraron en relación con grandes deleciones en el cromosoma 15q14.3 y 1q21.1, las cuales se mantuvieron en un rango significativo aún después de hacer los ajustes del barrido genómico. Estos hallazgos, concluyen los autores, apoyan al modelo de la patogénesis de la esquizofrenia que incluye los efectos de múltiples variaciones estructurales infrecuentes tanto en el barrido genómico como en regiones específicas.

(Gabriela Villarreal Valdés)

Bibliografía

- BURMEISTER M, MCINNIS MG, ZÖLLNER S: Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nature Reviews Genetics*, 9:527-540, 2008.
- STEFANSSON H, RUJESCU D, SVEN CICHONOLLI S y cols.: Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455:232-236, 2008.
- THE INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA CONSORTIUM: Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455:237-241, 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,
Constanza Pérez Reyes

