



## ¿Cuál es el efecto de reducir el uso de la televisión y de los videojuegos en el comportamiento agresivo de los niños?

■ La relación entre la exposición a la agresión que se muestra en los canales de la televisión y, en general, en todos los medios de comunicación, y el comportamiento agresivo en los niños, está bien documentado. La exposición a la violencia en los medios produce, aparentemente, tres efectos:

- a) Los efectos directos en los que los niños se tornan más agresivos o desarrollan más actitudes en favor de usar la violencia para resolver sus conflictos.
- b) La desensibilización a la violencia y a la victimización de los demás.
- c) La creencia de que el mundo es un lugar cruel y temible.

A pesar de estos efectos, se han evaluado muy pocas soluciones posibles. El objetivo de esta investigación es el de evaluar los efectos que trae consigo reducir el uso de la televisión, de las cintas de video y de los videojuegos en el comportamiento agresivo y la percepción de un mundo cruel y temible.

Se estudiaron dos escuelas primarias públicas en el mismo distrito en San José, California, socioeconómica y académicamente similares, escogidas por personal del distrito. Participaron todos los estudiantes de tercer y cuarto grado (aproximadamente, de 8.9 años de edad) y sus padres o tutores. Los niños de una de las escuelas recibieron un programa que consistió en dieciocho lecciones, con duración de 30 a 50 minutos durante seis meses, impartidas por sus propios maestros. Los niños recibieron la mayoría de las lecciones durante los primeros dos meses. Las primeras lecciones estaban enfocadas a motivar a los niños a reducir el tiempo que dedicaban a ver televisión y cintas de video, o a jugar videojuegos. Después de este tiempo se retó a los niños a no ver televisión durante 10 días, después de los cuales se les alentaría a reducir el tiempo que dedicaban a ver televisión y cintas de video y a jugar

videojuegos. Para facilitararlo, se les proporcionó a las familias un “regulador electrónico de tiempo”. Otras lecciones enseñaban a los niños a ser “público inteligente” usando el tiempo de ver TV y videojuegos más selectivamente. Muchas de las lecciones finales tuvieron como objetivo reclutar niños que promovieran reducir el uso de los medios mencionados. Los profesores indicaron haber impartido todas las lecciones, y 95 de los 106 estudiantes de la escuela participaron, por lo menos parcialmente, en los 10 días sin ver TV y 71 los completaron.

En septiembre (antes de la intervención) y en abril (después de la intervención) del mismo año escolar, los niños reportaron el comportamiento agresivo de sus compañeros y sus percepciones sobre el mundo como un lugar cruel y temible. Para evaluar este aspecto se aplicaron cuestionarios en ambas escuelas en los cuales se les pidió a los participantes que anotaran su edad ( $X = 8.9$  años), sexo (48 % niños vs 57 % niñas), fecha de nacimiento, el número de televisores que habían en su casa ( $X = 2.7$ ), cuántas tenían videocaseteras, cuántas tenían videojuegos ( $X = 1.5$ ), cuántos videojuegos portátiles tenían y cuántas horas veían televisión, cintas de video y videojuegos;

## Contenido

¿Cuál es el efecto de reducir el uso de la televisión y de los videojuegos en el comportamiento agresivo de los niños?	31
Usos terapéuticos de la <i>cannabis</i>	32
Comorbilidad psiquiátrica en pacientes con trastorno bipolar	33
Trastorno obsesivo-compulsivo en esquizofrenia	34
Noradrenalina y respuesta antidepresiva	35

además de 15 preguntas acerca del comportamiento de sus compañeros. La primera pregunta era de “calentamiento” (¿Quién se sienta junto a ti?). Las siguientes catorce consistieron en diez preguntas sobre la agresividad, intercaladas con dos preguntas acerca de su popularidad y dos acerca de sus actitudes sociales. La evaluación sobre su percepción del mundo como un lugar cruel y perverso consistió en un cuestionario de doce preguntas. Los padres fueron entrevistados por teléfono y se les pidió que indicaran la raza de sus hijos, el nivel educativo del padre o tutor, su estado civil y los programas que el niño veía usualmente.

En comparación con el grupo control, los niños del grupo intervenido tuvieron niveles de agresión general significativamente más bajos, y se observó menos agresión verbal. Las diferencias observadas en agresión física, en los informes de los padres sobre el comportamiento agresivo de los niños y sobre sus percepciones de un mundo cruel y temible no fueron diferentes estadísticamente aunque favorecieron al grupo intervenido.

La intervención para reducir el tiempo dedicado a la TV, a los videojuegos y a las cintas de video disminuye el comportamiento agresivo de los niños de primaria. Estos resultados confirman la influencia causal de estos medios en el comportamiento agresivo, y los beneficios potenciales de reducir el uso de los medios. Este tipo de investigación debe repetirse en otras poblaciones y contextos sociales, y evaluar en el mediano y largo plazo el efecto de la intervención.

(Dulce Griselda Ruiz Vega, Francisco de la Peña Olvera)

## Bibliografía

ROBINSON TN, WILDE ML, NAVACRUZ LC y cols: Effects of reducing television and videogame use in aggressive behavior of children. *Archives Pediatrics Adolescent Medicine* 155(1):17-23, 2001.

## Usos terapéuticos de la *cannabis*

■ Desde hace mucho, se sabe que la *cannabis* es una planta que crece principalmente en climas templados y tropicales. A lo largo del tiempo la *cannabis* ha tenido varios usos terapéuticos. En China era utilizada comúnmente contra la malaria, la constipación, los dolores reumáticos y durante el parto. En la Edad Media se utilizó como analgésico en combinación con vino. En el siglo XIX, O'Shaughnessy, científico y médico irlandés, hizo estudios con chivos y perros para conocer los efectos terapéuticos de la *cannabis* como antiespasmódico, relajante muscular, antiemético e hipnótico. En aquella época, el médico personal de la reina Victoria llegó a comentar: “La cannabina es una de las medicinas más valiosas”. Dicho médico consideraba que la sustancia era muy efectiva para curar diversos padecimientos como neuralgia, migraña, dolor, gota, asma,

calambres nocturnos, convulsiones y dismenorrea. En Inglaterra, ante la ratificación de la Convención de Génova (1925), la *cannabis* se volvió ilegal en 1928 por considerarse como una de las drogas más peligrosas, pero se siguió prescribiendo hasta 1971. Hoy día, únicamente en algunos lugares de Estados Unidos, en Italia y en Cambera, Australia, existen leyes que permiten el cultivo y consumo de *cannabis* con fines exclusivamente médicos. Hace poco, la Suprema Corte de Estados Unidos de América prohibió su uso incluso en el área médica.

El tetrahidrocannabinol (THC) es el principal componente psicoactivo de la *cannabis*. Únicamente en Estados Unidos ha estado disponible para uso médico, mientras que la nabilona (un análogo sintético del THC) es el único cannabinoide reglamentado para prescripción en el Reino Unido. Se han descrito dos tipos de receptores cannabinoides: el CB1 (abundante en el sistema nervioso central) y el CB2 (encontrado en macrófagos en el bazo de ratas), así como un ligando endógeno, la anandamida (del sánscrito *ananda*, «felicidad»). Actualmente se busca una manipulación química para maximizar la selectividad por el CB2 y evitar así los efectos psicoactivos.

Existen varias aplicaciones clínicas de la *cannabis*. Entre ellas están el tratamiento de la náusea y el vómito, en que la *cannabis* disminuyó tales síntomas en personas que recibían quimioterapia contra el cáncer. Este estudio se basó en el autorreporte de los pacientes, y demostró que el THC era superior al placebo. Así, si se administra el THC dos horas antes del citotóxico en niños con cáncer, el vómito desaparece; los efectos secundarios fueron leves. Entre ellos se encontraron somnolencia, boca seca, ataxia, mareo, disforia e hipotensión ortostática. Un tratamiento preventivo con bajas dosis, da mejores resultados que otro en el que el blanco establecido sea el vómito. La ausencia de efectos indeseados y la eficacia del tratamiento se logran con pequeñas dosis. Asimismo, los pacientes jóvenes parecen responder mejor que los de mayor edad. Los efectos sedantes y psicotrópicos se disuelven rápidamente al discontinuar el medicamento.

Los pacientes que sufrían esclerosis múltiple y que habían fumado *cannabis* dijeron haber tenido mejoras en dolores de piernas, depresión, ansiedad, espasmos al caminar, tremor, dolor facial y pérdida de la memoria. Por otro lado, los síntomas de la enfermedad de Parkinson se agravaron en sólo dos sujetos, mientras que el cannabidiol no tuvo efectos benéficos en 15 pacientes con la enfermedad de Huntington.

En pacientes con cáncer o SIDA, se confirmó que el THC tiene un efecto estimulante del apetito. En este sentido, se registró un incremento significativo en la ingesta de calorías y la frecuencia de comidas, en comparación con el placebo. Asimismo, mejoró la depresión y aumentó la tranquilidad con el THC. Los pacientes con SIDA que fumaron *cannabis* dijeron que les inhibió la náusea y la candidiasis oral, les mejoró el apetito y el sueño, y les alivió molestias y dolores. Aunque todavía faltan pruebas sobre los efectos en el sistema inmunológico, por lo pronto no se ha encontrado relación alguna entre la sustancia y la disminución de células T, o con el progreso del SIDA.

# Comorbilidad psiquiátrica en pacientes con trastorno bipolar

■ Estudios epidemiológicos han demostrado que los índices del uso de sustancias y de trastornos de ansiedad en personas con trastorno bipolar (TB) son significativamente mayores en relación con los índices de la población general. Los principales trastornos comórbidos estudiados en el TB son: los trastornos de la alimentación, del abuso de sustancias y de angustia. En varios estudios realizados para comparar la comorbilidad en eje I en pacientes con TB y trastorno depresivo mayor, se ha observado que el primero presenta un mayor índice en la frecuencia de trastornos por uso de sustancias, ataques de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo. Estudios preliminares sugieren que la comorbilidad en TB es relevante debido a que se ha asociado con mayor severidad de los síntomas, altos índices de suicidio, peor pronóstico de la enfermedad y menor respuesta al tratamiento con litio.

## Objetivo

Evaluar la comorbilidad de trastornos a lo largo de la vida y actuales en el eje I en 288 pacientes con trastorno bipolar para determinar si existe una relación entre estos trastornos con la presentación y el curso del TB mediante variables de la historia de la enfermedad.

## Método

Se reclutaron pacientes con diferentes tipos de TB referidos de centros de salud mental. Estos pacientes ingresaban a la red de pronóstico y tratamiento de trastorno bipolar de la Fundación Stanley si reunían los siguientes criterios: 1) edad mínima de 18 años; 2) diagnósticos de TB tipo I, tipo II, trastorno bipolar no especificado o trastorno esquizoafectivo tipo bipolar; 3) consentimiento y capacidad para realizar de manera prospectiva un registro diario de su estado de ánimo y acudir a las citas mensuales de evaluación; 4) consentimiento para estar en tratamiento con un psiquiatra y participar en posibles estudios clínicos futuros, y 5) firmar el consentimiento. El protocolo incluía una extensa evaluación consistente en una entrevista clínica estructurada del DSM IV (SCID-P) para establecer el diagnóstico de TB, las características de la enfermedad y los diagnósticos comórbidos en el eje I. También se incluyeron dos cuestionarios -uno autoaplicable y el otro aplicado por asistentes clínicos de investigación altamente entrenados y supervisados por un investigador- para determinar las variables demográficas y de la historia de la enfermedad. Para completar el SCID-P y los cuestionarios, se obtuvo información de otras fuentes. La edad de inicio del TB y los trastornos comórbidos se definió como la primera vez en que el paciente cumplía los criterios del DSM IV para el trastorno. Para el análisis estadístico, se

En cuanto al dolor, se ha demostrado que los cannabinoides son analgésicos efectivos. Así, acarrear beneficios en dolores de huesos y articulaciones, migraña, dolores por cáncer, calambres menstruales y de parto. En los estudios se comprobó que el THC era superior al placebo. Los efectos secundarios (discurso poco entendible, sedación, pensamientos poco claros, visión borrosa, ataxia y mareos) estaban relacionados con la dosis de la sustancia.

Por otro lado, se sabe que el glaucoma es la causa más común de ceguera. En pacientes, aquejados por el mal, la mezcla de *cannabis* (fumada) y el THC (oral) ayudó a reducir la presión intraocular. Una congestión de la conjuntiva y una reducción de lágrimas fueron notorias con el tratamiento. También se intentó un tratamiento de gotas de THC que redujera la presión intraocular. Aun cuando el tratamiento se aplicó sólo en un ojo, la presión intraocular disminuyó en ambos, lo cual indicó que el THC ejerce una acción sistémica y no local.

La epilepsia es un mal que aflige al 1% de la población mundial. Como ayuda contra la epilepsia, se han hecho estudios con cannabidiol y THC, y se ha encontrado que son anticonvulsivos potentes, pero su función varía entre especies. Esto sugiere que los mecanismos no se relacionan con la interacción de un solo receptor. De hecho, se ha encontrado que pueden estar involucradas la serotonina, el GABA, la acetilcolina y las prostaglandinas. El insomnio, la ansiedad y la depresión tuvieron mejoras notables al utilizar nabilona (los resultados se compararon con la Escala de Ansiedad de Hamilton). Los efectos secundarios que se presentaron fueron ojos y boca secos, y somnolencia.

En el caso del asma, el THC tiene un efecto broncodilatador. Según la dosis, puede presentarse taquicardia y, en dosis muy elevadas, incluso intoxicación. Se ha intentado producir un THC sintético libre de efectos sistémicos no deseados, pero el resultado irrita los pulmones. En este caso, la nabilona no produce broncodilatación.

En otras posibles aplicaciones terapéuticas, se ha encontrado que inhiben el crecimiento de tumores y aumenta la sobrevivencia en modelos animales de experimentación. También mostraron gran actividad antipirética y antiinflamatoria.

En el Reino Unido, un comité publicó que, si bien la *cannabis* debe permanecer como una droga controlada, la ley debe modificarse para permitir que los médicos la prescriban cuando lo consideren necesario. Asimismo, la *Royal Pharmaceutical Society* explora más a fondo la eficacia de los cannabinoides para tratar la espasticidad y los dolores postoperatorios.

Las posibilidades terapéuticas de la *cannabis* se deben seguir explorando, el uso experimental o terapéutico de la sustancia sigue presentando algunas limitaciones legales y éticas para su desarrollo.

(Cristina García Ulloa, Francisco de la Peña)

## Bibliografía

ROBSON P: Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *British J Psychiatry*, 178:107-115, 2001.

utilizó el SPSS versión 8.0; las variables categóricas se compararon mediante chi-cuadrada; las variables continuas mediante prueba t para muestras independientes o pareada, según fuera necesario. La corrección desigual de Bonferroni fue aplicada para todas las variables con  $p < 0.05$  por chi-cuadrada o prueba t. Para examinar las variables de historia de enfermedad, éstas fueron asociadas con la comorbilidad en el transcurso de su vida o en la actualidad por una regresión logística.

## Resultados

Los 288 pacientes con TB tipo I o II completaron el SCID-P y los cuestionarios; de ellos, 126 (44%) eran del sexo masculino, cuya edad promedio en aquel momento era de 42.8 años. Por otro lado, la edad promedio del inicio de la enfermedad fue de 22.3 años, y la edad promedio de la duración de la enfermedad fue de 20.6 años. En 116 pacientes (40%), se reportó una limitación en el funcionamiento laboral por la enfermedad, y en 205 pacientes (71%) se registraron una o más hospitalizaciones psiquiátricas. El número de trastornos comórbidos a lo largo de la vida en pacientes con TB fue alto, con una media de 1.7 (DE=2.1) y el de los actuales fue menor con una media de 0.5 (DE=1.0), no existiendo diferencia significativa en los pacientes con TB tipo I o II. Ciento ochenta y siete pacientes (65%) presentaron por lo menos un trastorno comórbido que cumplía los criterios del DSM IV a lo largo de la vida, y 96 pacientes (33%) cumplieron por lo menos con un trastorno comórbido actual, sin que hubiera diferencias significativas entre los pacientes con TB tipo I y II. Los trastornos comórbidos más frecuentes fueron: por uso de sustancias N=122 (42%), de ansiedad N=122 (42%) y de la alimentación N=17 (6%). La regresión logística para indicadores significativos de los trastornos comórbidos a lo largo de la vida se relacionó con una edad temprana de inicio de los síntomas afectivos y del TB así como con una historia familiar de abuso de sustancias. Por último, los trastornos comórbidos actuales se relacionaron con una edad temprana de inicio de síntomas afectivos y de la enfermedad, historia de ciclos rápidos y la historia de desarrollo de episodios severos.

## Conclusiones

La comorbilidad en el eje I en pacientes bipolares se da principalmente con trastorno de abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y, en menor grado, con trastornos de la alimentación. Por su parte, la comorbilidad actual puede estar asociada con una edad temprana de inicio de los síntomas afectivos y de la enfermedad, lo que probablemente repercute propiciando un peor pronóstico en pacientes con trastorno bipolar.

(Mayra Martínez-Mallen)

## Bibliografía

McELROY SL, ALTSHULER LL y cols.: Comorbidity in bipolar disorder patients. *Am J Psychiatry*, 158:420-426, 2001.

# Trastorno obsesivo-compulsivo en esquizofrenia

En la sensopercepción de los procesos psicóticos, a menudo puede ser difícil diferenciar clínicamente las obsesiones y las compulsiones de las alteraciones. Actualmente existe interés en la comorbilidad entre esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), en parte debido a los reportes de aparición de síntomas de este último después de un tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Este estudio fue diseñado para examinar la hipótesis que postula la existencia de diferencias en los datos clínicos y demográficos en individuos con esquizofrenia como único diagnóstico y aquellos que presentan comorbilidad con trastorno obsesivo-compulsivo. También se sugiere que los pacientes con ambas patologías tienen más trastornos del movimiento que aquellos pacientes que únicamente presentan esquizofrenia.

Fueron incluidos en el estudio hombres y mujeres con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con los criterios del DSM IV capaces de dar consentimiento informado. La dosis de antipsicóticos administrada a los individuos debía ser estable por lo menos un mes previo a la entrevista. Entre los parámetros clínicos y demográficos medidos se incluyeron la edad, el tiempo de padecimiento de la enfermedad, el estado socioeconómico familiar y los medicamentos presentes. Para estimar el estado socioeconómico familiar fue utilizada la Escala de Hollingshead. A los individuos que reunían criterios para esquizofrenia del módulo psicótico de la entrevista clínica estructurada por el DSM IV (SCID-IV) se les administró también el módulo perteneciente al trastorno obsesivo-compulsivo. Las obsesiones y compulsiones no se deberían relacionar directamente con delirios, ilusiones o alucinaciones de los pacientes. La Escala Yale-Brown para obsesiones y compulsiones fue usada en todos los sujetos a fin de determinar la presencia y gravedad de cualquier síntoma obsesivo-compulsivo. El inicio y las posibles causas precipitantes de los síntomas obsesivo-compulsivos los proporcionaron paciente y personal que lo atendía. Además, se utilizaron la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) de la Esquizofrenia para Medir la Gravedad de la Psicosis, la Escala de Funcionamiento Global (GAF) para medir el nivel de funcionalidad y las partes 2 a 4 de la Escala de Puntaje de Síntomas Extrapiramidales (ESRS) para evaluar trastornos de movimiento.

Como este es un estudio descriptivo, se usaron estadísticas descriptivas, que incluían los porcentajes de esquizofrénicos con diagnóstico, de acuerdo con el DSM IV, de TOC, así como Pruebas t de student para medir las diferencias entre los datos clínicos de los dos grupos.

El grupo que presentaba esquizofrenia y TOC mostró rangos significativamente más bajos en la Escala de PANSS en el apartado de síntomas negativos, y tenía menos tiempo padeciendo la enfermedad y pertenecía a un estado

socioeconómico más bajo. Este mismo grupo presentó puntuaciones significativamente más altas en la Escala Yale-Brown, y tenía niveles de funcionamiento significativamente más bajos. Se dio también una tendencia hacia puntuaciones altas en la Escala de Síntomas Extrapiramidales (sección de parkinsonismo). En la mayoría de los individuos que presentó ambos trastornos, no se encontró que la medicación antipsicótica precipitara el inicio de los síntomas del TOC.

Se especula que los pacientes con esquizofrenia y TOC pueden presentar mayor propensión a una disfunción de los ganglios basales que aquellos que padecen únicamente esquizofrenia, lo que resulta en un incremento de los síntomas parkinsonianos. Existe evidencia de estudios de imagen en los que se ha encontrado que los ganglios basales cumplen un papel importante en el TOC. Las teorías funcionales han considerado a los ganglios basales como una posible anomalía primaria a diferencia de otros que los consideran como parte de una alteración en el circuito orbital-ganglio basal-talámico. La aparición del TOC es importante en trastornos primarios de movimiento relacionados con los ganglios basales, como la enfermedad de Huntington, la Corea de Sydenham y en el Síndrome de Gilles de la Tourette. Los ganglios basales se han considerado también como parte de un circuito funcional en la esquizofrenia. Sin embargo, este circuito incluye la corteza prefrontal dorsolateral y el caudado dorso lateral, así como el tálamo y posiblemente el cerebelo. Ante las alteraciones neuroanatómicas presentes en ambos trastornos, puede plantearse la posibilidad de que los individuos con esquizofrenia y TOC comórbidos sean más propensos a desarrollar síntomas extrapiramidales como consecuencia de los fármacos antipsicóticos.

(Beatriz Zamora-López)

### **Bibliografía**

TIBBO P, KROETSCH M, CHUE P, WARNEKE L: Obsessive compulsive disorder in squizophrenia. *J Psychiatric Research*, 34:139-146, 2000.

## **Noradrenalina y respuesta antidepresiva**

■ El sistema noradrenérgico (NA) tiene proyecciones en todo el cerebro, pero los cuerpos celulares del sistema se encuentran primariamente en el *locus coeruleus*. El encendido de las células NA es controlado, al menos en parte, por los auto receptores alfa 2 de los cuerpos celulares que, al ser activados por norepinefrina (NE) o por agonistas como la clonidina, disminuirán la liberación de neurotransmisores (NT) en estas neuronas. Un antagonista alfa 2, como la mirtazapina, incrementa el encendido de las células. El bloqueo del transportador de recaptura de NE con desipramina o reboxetina puede disminuir la actividad de las neuronas noradrenérgicas al aumentar la cantidad extracelular de NE que se unirá a los receptores alfa 2.

Experimentos en animales han demostrado una disminución en la neurotransmisión después de dos días de tratamiento con ambos compuestos. Después de más tiempo, se presenta un menor nivel del efecto de la desipramina, pero un efecto progresivo de la reboxetina. Estos datos pueden implicar que la reboxetina resulte efectiva en dosis más bajas que las usadas en los estudios clínicos iniciales.

Cuando se agrega tirosina, un precursor de la NE, a las neuronas, ésta entra en las células por el transportador de recaptura, lo que ocasiona una liberación de NE y un aumento transitorio de la tensión arterial (TA). Los bloqueadores de la recaptura de NE bloquean esta reacción, y existen datos que indican que estos fármacos y los antidepresivos tricíclicos noradrenérgicos pueden actuar como antidotos para la hipertensión producida por los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO's).

Existe además un efecto inverso entre las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas. Las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafé controlan en parte sus disparos por medio de los auto receptores alfa 1. El prazosin, un antagonista alfa 1, aumenta el disparo serotoninérgico neural y disminuye el disparo noradrenérgico. Asimismo, el bupropión parece incrementar la disponibilidad de NE, probablemente más por una acción liberadora que por actuar como bloqueador de la recaptura de NE.

### **Factor liberador de corticotrofinas (CRF)**

Un hallazgo reciente en la patofisiología de los trastornos depresivos trata del CRF y su papel en la depresión. En este sentido, muchos neurotransmisores se han implicado en la patofisiología de la depresión, incluidos NE, serotonina, dopamina, somatostatina y CRF. Por lo menos dos clases de receptores de CRF se han caracterizado hasta el momento.

Cuando el CRF es inyectado a animales de laboratorio, éstos manifiestan conductas consistentes con depresión y ansiedad. A su vez, los pacientes deprimidos y con trastorno por estrés post-traumático muestran un aumento en la secreción de CRF en el líquido espinal cerebral. Parece ser que los pacientes deprimidos tienen mayor número de neuronas de CRF y que éste es hipersecretado en la depresión; sin embargo, el tratamiento con antidepresivos convierte al parecer esa hipersecreción y normaliza los niveles de CRF.

Muchas evidencias indican que el incremento de la actividad del CRF puede darse en función de experiencias traumáticas tempranas, particularmente abuso físico o sexual; de hecho, muchos estudios han demostrado que las experiencias traumáticas tempranas conducen a síntomas ansiosos y afectivos en la vida posterior. En ratas, se ha observado que, al separarlas tempranamente de la madre, presentan un incremento importante de los niveles de la hormona adenocorticotrópica (ACTH), producto de la liberación de CRF. Aunque presenten un aumento en los niveles basales de ACTH, cuando estos animales están estresados, manifiestan un incremento mucho mayor en la ACTH que los controles. Lo mismo ocurre en las neuronas

noradrenérgicas del *locus coeruleus* de estos animales, respuesta que sostiene la evidencia de que el sistema noradrenérgico está íntimamente relacionado con las reacciones ante el estrés. Estas respuestas anormales se normalizan con el tratamiento antidepresivo tanto en humanos como en animales.

### Antidepresivos noradrenérgicos

Los antidepresivos noradrenérgicos son efectivos en el tratamiento de la depresión severa, la depresión crónica y la distimia. También se ha visto una mejoría en el funcionamiento social de los pacientes tratados con este tipo de fármacos, que es mayor al que se observa con el tratamiento con otros antidepresivos. Dentro de los antidepresivos noradrenérgicos se encuentran la nortriptilina y la desimipramina, así como la reboxetina, un fármaco considerado "limpio".

Existen datos preliminares que sugieren que la reboxetina puede ser efectiva en el tratamiento del trastorno de pánico, hallazgo interesante debido a que anteriormente se especulaba que los medicamentos noradrenérgicos no eran efectivos en el tratamiento de trastornos de ansiedad.

Una estrategia utilizada para el tratamiento de la depresión resistente consiste en combinar dos tipos diferentes de antidepresivos. En un estudio realizado por Joffe y Levitt (1999), se comparó el uso de fluoxetina más desimipramina contra desimipramina sola en pacientes resistentes al tratamiento antidepresivo. Aunque inicialmente la respuesta a desimipramina sola fue del 20%, después de aumentar fluoxetina al tratamiento, la proporción de respuesta se incrementó hasta un 80%, y los pacientes respondieron considerablemente más rápido. Se piensa que estos resultados se deben tanto a mecanismos farmacocinéticos como farmacodinámicos, ya que la fluoxetina aumenta los niveles séricos de desimipramina, del mismo modo en que la desimipramina incrementa los niveles séricos de la fluoxetina y sus metabolitos. Debido a que con ambos medicamentos se presenta una disminución en la densidad de los receptores beta adrenérgicos, la fluoxetina bloquea la regulación negativa de los receptores serotoninérgicos causada por la desimipramina.

Kramer realizó un trabajo para observar si los pacientes que no respondían a los antidepresivos por separado, responderían a la combinación de ambos. En su estudio participaron pacientes entre 18 y 65 años de edad con mala respuesta a un promedio de 8 fármacos diferentes, entre los cuales debían incluirse la fluoxetina y la desimipramina. De los 13 pacientes que valoró, 7 respondieron, y la única diferencia observada entre unos y otros fue que los primeros tenían mayores niveles séricos de desimipramina.

### Combinación de antagonistas alfa 2 e inhibidores de la recaptura de serotonina

Un estudio evaluó si la combinación de paroxetina y mirtazapina podría incrementar y acelerar la respuesta antidepresiva. Aunque el tratamiento a largo plazo con ambos medicamentos causa un aumento en la actividad neuronal serotoninérgica secundaria a una desensibiliza-

ción, la combinación de un bloqueador de la recaptura de serotonina, como la paroxetina, y un antagonista del auto receptor, como la mirtazapina, puede aumentar la respuesta en las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe en animales de laboratorio. En este estudio, 60 pacientes se aleatorizaron en tres grupos de tratamiento: 20 mg de paroxetina, 30 mg de mirtazapina o la combinación de ambos. Los pacientes fueron tratados durante 28 días y, cuando no existía respuesta en los grupos de monoterapia, las dosis de fármacos se incrementaban durante este plazo. Después de 6 semanas, si no existía respuesta a la monoterapia, los pacientes eran tratados con la combinación de ambos fármacos, y a los pacientes del grupo de la combinación de fármacos que no respondían, se les aumentaba las dosis de ambos. Los resultados de este estudio mostraron rangos de respuesta significativamente mayores, en 2 de las 3 escalas utilizadas, para la combinación de fármacos a las 6 semanas. La respuesta total a las 8 semanas fue de 81.5%. Pese a que se trató de un estudio pequeño, se piensa que la combinación de fármacos de estas dos familias puede ser una estrategia útil para el tratamiento de la depresión resistente.

(Mónica Flores)

### Bibliografía

- KRAMER T: Respuesta antidepresiva y noradrenalina. XXIIInd Congress of the CINP, julio 2000.  
JOFFE RT, LEVITT AJ: Relationship between antidepressant partial and nonresponse and subsequent response to antidepressant augmentation. *J Affect Disord*, 52:257-259, 1999.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito  
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación:  
Dr. Gerardo Heinze.

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

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 655-28-11. Fax: 655-04-11.

#### Subscripción anual 2001

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 180.00	USD 55.00
Personas físicas	\$ 180.00	USD 45.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 90.00	USD 45.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 5.00

\* Estos precios incluyen el correo aéreo.

Departamento de Publicaciones:

Angélica Bustamante, Norma Vollrath, Mario Aranda Márques y Elizabeth Cisneros.

