



INSTITUTO NACIONAL  
DE PSIQUIATRÍA  
RAMON DE LA FUENTE

# Información

## Clínica

Volumen 14

Número 8

Agosto de 2003

## La esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo. Segunda Parte

### Los procesos del neurodesarrollo y la patogénesis de la esquizofrenia

La neurobiología del desarrollo trata de entender en detalle la secuencia de los factores y la maquinaria molecular que permite el ensamblaje de los sistemas cerebrales. Está claro que más que una colección de factores histogénéticos independientes, el ensamblaje de los circuitos cerebrales ocurre como un *continuum* de procesos, los cuales cambian a lo largo del tiempo y dependen en alto grado de factores previos, para producir un estado de funcionamiento normal.

Se han identificado algunos sistemas de señales efectoras (factores de transcripción, factores de crecimiento y moléculas guía), que median la atracción o la repulsión de las vías en formación. Asimismo, se han identificado diferentes vías en las cuales las alteraciones en un punto del desarrollo podrían establecer una trayectoria también alterada que influiría en las circunstancias subsecuentes, dando como resultado un estado disfuncional.

Estudios de desarrollo neurogénico han revelado mutaciones genéticas únicas que pueden afectar procesos clave del desarrollo y que resultan en cambios permanentes en la estructura cerebral. Por ejemplo, las mutaciones ocurridas en el gen LIS1 resultan en una alteración de la migración celular; esto se traduce en un defecto estructural mayor en el sistema nervioso central desde el comienzo de su formación, que muestra una desviación en la trayectoria normal de desarrollo.

Estos defectos no son únicamente el resultado de alteraciones genéticas o de factores epigenéticos: actualmente existe la idea de que ciertos aspectos específicos de la formación del cerebro son regulados por procesos moleculares cuantitativos. La modificación cuantitativa (más que la cualitativa) de un sistema de señales podría producir diferentes efectos en distintos procesos del desarrollo.

Estudios realizados con animales han demostrado que pueden ocurrir alteraciones que se manifiestan en forma tardía y que son el reflejo de cambios ocurridos en fases

tempranas del neurodesarrollo. Por ejemplo, la mutación del gen del factor de crecimiento alfa causa una reducción gradual en los niveles de factor de crecimiento inmediatamente después del nacimiento; esta alteración se refleja en cambios en la estructura cerebral que se manifiestan al comienzo de la adolescencia, especialmente un ensanchamiento de los ventrículos laterales.

Otro ejemplo que demuestra las manifestaciones tardías de las lesiones ocurridas en fases tempranas del desarrollo se ilustra en un estudio que utilizó un modelo de lesión estática en ratas. Se produjo un daño estructural en el hipocampo ventral durante la primera semana postnatal y se encontró que ciertas alteraciones bioquímicas sólo se manifestaban en la pubertad.

Estos hallazgos sugieren que algunos factores tardíos del desarrollo como la formación de sinapsis o la mielinización podrían ser los blancos de las alteraciones del desarrollo que ocurren mucho más temprano en la vida.

### Componentes que podrían contribuir a la esquizofrenia

La susceptibilidad genética presente antes del nacimiento (mutaciones y/o variaciones alélicas) puede cambiar la trayectoria del desarrollo hacia un umbral crítico que cuando se traspasa produce un síndrome clínico que se manifiesta en estados tardíos de la vida. Este escenario puede resultar en alteraciones progresivas en algunos circuitos cerebrales.

## Contenido

<b>La esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo. Segunda Parte</b>	<b>43</b>
<b>El papel de los agonistas 5-HT1A en el tratamiento de la depresión</b>	<b>44</b>
<b>La terapia multisistémica en jóvenes infractores con abuso y dependencia a sustancias: Estudio de seguimiento por cuatro años</b>	<b>46</b>
<b>El GW320679 para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en niños</b>	<b>47</b>

Además, la velocidad con la cual estas alteraciones ocurren puede cambiar el curso normal del desarrollo de los sistemas neuronales afectados, con la consecuente alteración de la trayectoria que se hace más evidente en edades en las cuales el sistema normalmente cambia más rápidamente.

De esta manera se puede explicar por qué al comparar las alteraciones en la función motora entre pacientes que desarrollan la enfermedad posteriormente e individuos no afectados, éstas son más prominentes antes de los dos años cuando se adquiere la mayor parte de las habilidades motoras; sin embargo, las anomalías que reflejan una disfunción de los sistemas corticales de alto orden frecuentemente aparecen durante la adolescencia, cuando el podaje sináptico y la mielinización en aquellas áreas cerebrales involucradas se están desarrollando a velocidades máximas.

Una visión integral de la esquizofrenia como trastorno del desarrollo debe incluir los siguientes componentes:

### **Predisposición genética**

Los individuos afectados por la enfermedad pueden tener mutaciones genéticas responsables del fenotipo de la enfermedad además de variaciones alélicas en otros genes cuyos productos proteínicos normalmente interactúan para mediar una función cerebral en particular.

La presencia de genes mutados o alelos alterados por sí sola no puede ser suficiente para manifestar la enfermedad, pero puede contribuir a su herencia. Esta noción tiene un paralelo en los modelos animales en los cuales la carga genética tiene un poderoso impacto en los fenotipos basales.

### **Interacciones genes-ambiente**

Esta combinación de factores genéticos resulta subsecuentemente en una expresión genética alterada de los genes cuyas proteínas juegan un papel importante en la función cerebral.

Estos patrones alterados de expresión genética podrían estar influidos por fenómenos ambientales ocurridos en la etapa pre o peri natal que cambian el curso del desarrollo del sistema hacia un umbral crítico para la expresión de un fenotipo alterado.

### **Cascada de efectos de la alteración en el desarrollo**

Estos patrones alterados de expresión genética tienen un efecto acumulativo que permite que se presenten daños adicionales en los procesos subsecuentes del desarrollo. Estas alteraciones se dan dependiendo del tiempo en el que se presenten los factores normales del desarrollo (ejemplo: podaje en la adolescencia) y de la susceptibilidad de algunos circuitos específicos.

### **Estado estable**

Una vez que los procesos del desarrollo se completan, el impacto de estas alteraciones en la expresión genética y las secuelas producidas tienden a estabilizarse, y son alteradas solamente por la plasticidad cerebral del adulto.

### **Hacia un modelo integral**

Estudios realizados en la corteza de cerebros *post mortem* de pacientes esquizofrénicos mostraron una disminución en la expresión del gen que codifica el regulador de señal 4 de la proteína G (RGS4), un miembro de la familia de las proteínas que controlan la duración y el tiempo de la respuesta sináptica para los sistemas de neurotransmisión acoplados a la proteína G.

Esta proteína RGS4 modula la función de los sistemas de neurotransmisión implicados en la fisiopatología y en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. El gen que codifica esta proteína se halla en el *locus* del cromosoma 1q21-22 y se ha encontrado de manera constante, que está asociado con la esquizofrenia.

Se ha encontrado asimismo que la expresión de algunos genes que codifican proteínas involucradas en los mecanismos de función presináptica está disminuida en la corteza prefrontal de los sujetos con esquizofrenia. Además, se han hallado cambios en la expresión de los componentes de la neurotransmisión de glutamato y GABA. Esto apoya la idea de que existe de una función sináptica alterada en circuitos específicos que son preferentemente alterados por la enfermedad (por ejemplo: las conexiones entre el tálamo dorsomedial y la corteza frontal dorsal).

Estas conexiones son más propensas a sufrir alteraciones adicionales como resultado de los factores del desarrollo que se presentan en forma tardía, por ejemplo, el podaje sináptico que ocurre en la adolescencia podría reducir las sinapsis complementarias que no estaban contempladas. Una vez que se completan los procesos del desarrollo tardío, por lo general en la segunda década de la vida, la trayectoria de las alteraciones de los circuitos tiende a ser relativamente estable.

### **Conclusiones**

En los últimos años han aumentado las posibilidades de extrapolar los hallazgos en los estudios *post mortem* con los puntos del desarrollo, donde los efectos combinados de las alteraciones genéticas de las agresiones ambientales establecen la trayectoria que eventualmente sigue el síndrome clínico de la esquizofrenia.

(Leonardo Díaz Galvis)

### **Bibliografía**

LEWIS DA, LEVITT P: Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*, 25:409-432, 2002.

## **El papel de los agonistas 5-HT1A en el tratamiento de la depresión**

■ El papel de la serotonina (5-HT) en los trastornos depresivos y de ansiedad es subrayado por la acción tera-

péutica de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, que actúan activando diversos subtipos de receptores de dicha sustancia. Los receptores de serotonina 5 HT1A son particularmente relevantes en las respuestas antidepresiva y ansiolítica de los seres humanos, y se encuentran localizados 1) presinápticamente en el núcleo del rafe, actuando como inhibidores del índice de disparo de las neuronas serotoninérgicas, 2) postsinápticamente en el sistema límbico y regiones corticales, donde también atenúan la actividad de disparo.

La depresión es una enfermedad común, con una prevalencia en los Estados Unidos de aproximadamente 17%. Se sabe que entre 15 y 20 % de los pacientes presenta síntomas depresivos que persisten por lo menos dos años y frecuentemente estos pacientes no se recuperan por completo. La depresión se asocia con altos índices de recaídas, recurrencia, discapacidad y muerte, lo que subraya la importancia de un tratamiento farmacológico efectivo a largo plazo para este padecimiento. Desafortunadamente los antidepresivos que se utilizan en la actualidad producen toda una serie de efectos colaterales principalmente debido a su interacción directa o indirecta en múltiples receptores. Por este motivo se continúa en la búsqueda de nuevos medicamentos con una mejor tolerabilidad y eficacia. Las azapironas actúan como agonistas de los receptores 5 HT1A y ofrecen un mecanismo farmacológico distinto en comparación con otros antidepresivos. Algunos de estos agentes han demostrado clínicamente tener efectos antidepresivos y ansiolíticos y ser eficaces en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Las azapironas son agonistas totales en los autorreceptores 5HT1A y, en general, pero no exclusivamente, son agonistas parciales en los receptores 5HT1A postsinápticos. Se ha documentado que algunos de estos fármacos, como la gepirona y la buspirona, son capaces de ejercer acción ansiolítica y antidepresiva en estudios doble ciego, placebo controlado y comparativos.

### **Funciones de los receptores 5HT1A**

En las neuronas 5 HT, los receptores 5HT1A ejercen un mecanismo de retroalimentación negativa en el índice de disparo cuando éstos son activados bien sea por un exceso en la cantidad de serotonina o por agonismo exógeno, dando por resultado una hiperpolarización de las neuronas 5HT y, en consecuencia, una disminución en el “marcapasos” del índice de disparo.

### **Mecanismo de acción de los agonistas 5HT1A en el sistema serotoninérgico**

Estudios neuroquímicos han demostrado que los agonistas 5HT1A se unen selectivamente tanto a los sitios de los receptores presinápticos como postsinápticos 5HT1A. Estos fármacos actúan como agonistas totales, presinápticamente, en el rafe dorsal y son capaces de ejercer el mismo grado de hiperpolarización que la propia serotonina en experimentos intracelulares.

### **Efectos a largo plazo de la administración de agonistas de serotonina 5HT1A**

La administración sostenida de agonistas de 5HT1A produce una inhibición dependiente de la dosis del índice de disparo de las neuronas serotoninérgicas; esto provoca como resultado una disminución en la liberación de serotonina en las estructuras postsinápticas, aunque este agonismo exógeno puede activar directamente los receptores 5HT1A postsinápticos. De acuerdo con los resultados de los estudios electrofisiológicos, esta carencia de serotonina no necesariamente condiciona un deterioro de los pacientes con depresión que inicie el tratamiento con agonistas 5HT1A. Por otra parte, según estudios electrofisiológicos, bajo un tratamiento prolongado, las neuronas serotoninérgicas gradualmente recuperan su índice de disparo como resultado de la desensibilización de los autorreceptores de 5HT1A .

### **Importancia de los receptores 5HT1A en la respuesta antidepresiva**

Varias líneas de investigación preclínica sugieren que los receptores 5HT1A postsinápticos son particularmente importantes en la respuesta antidepresiva. A pesar de que los agonistas de 5HT1A son selectivos para el subtipo de receptores también son capaces de desencadenar cambios en otros subtipos de receptores.

### **Eficacia clínica y tolerabilidad de los agonistas 5HT1A en la depresión mayor**

Estudios placebo controlados han documentado la significativa eficacia de la gepirona, la buspirona, y la ipsapirona, tanto para los trastornos depresivos como para los trastornos de ansiedad. Debido al perfil farmacológico único que poseen los agonistas 5HT1A, éstos proveen ventajas en el tratamiento de la depresión mayor sobre otros agentes antidepresivos, al no producir aumento de peso, sedación o disfunciones sexuales, lo cual es frecuente que se produzca con el uso de los antidepresivos que se han dado a conocer en la última década.

### **Fórmulas de liberación prolongada**

Las principales desventajas de las azapironas son su rápida absorción y su vida media corta, por lo que se hace necesario emplear múltiples dosis diarias. Debido a que las numerosas variaciones en las concentraciones plasmáticas llevan a un incremento en la presentación de efectos adversos y pérdida de eficacia, se han desarrollado fórmulas de liberación prolongada (vgr. gepirona) que proveen una oportunidad de alcanzar un régimen conveniente de dosificación ( una vez al día) con la posibilidad de mejorar la eficacia del medicamento.

### **Conclusiones**

Los agonistas del 5HT1A pueden causar varios de los cambios en el sistema serotoninérgico que producen otros antidepresivos y se cree que éstos son los responsables de

su acción terapéutica en el trastorno depresivo mayor. Los agonistas 5HT1A poseen selectividad por un subtipo específico de receptor 5HT y representan un abordaje farmacológico viable para el manejo de la depresión. Por lo tanto constituyen una atractiva alternativa en relación con los ISRS y otros antidepresivos. Desafortunadamente en su mayoría, estos fármacos no han sido administrados de una manera óptima lo que probablemente explique el pobre éxito de los agonistas 5HT1A en la práctica clínica.

(Alejandro Escalante Varela)

### Bibliografía

BLIER P, WARD N: Is there a Role for 5-HT1A Agonist in the Treatment of Depression? *Biol Psychiatry*, 53:193-203, 2003.

## La terapia multisistémica en jóvenes infractores con abuso y dependencia a sustancias. Estudio de seguimiento por cuatro años

### Introducción

Los diferentes estudios longitudinales han demostrado que los jóvenes consumidores de drogas tienen una tórpida evolución, la que además constituye un predictor importante del consumo de sustancias durante la vida adulta. Aunque la asociación del consumo de sustancias con la psicopatología entre los jóvenes es aún controversial, parece ser que los policonsumidores sí desarrollan problemas de salud mental en la vida adulta joven. Los costos para las víctimas de delitos relacionados con las drogas en 1987, en los Estados Unidos de América (EUA) fueron de 5.5 billones de dólares. La revisión de diferentes trabajos realizados en esta población ha demostrado que en especial, los tratamientos enfocados en la familia son útiles, sobre todo la terapia familiar funcional, la terapia familiar multidimensional y la terapia multisistémica (TMS).<sup>\*</sup> Una limitante importante de estos estudios familiares ha sido el tiempo de seguimiento ya que prácticamente ningún estudio se ha extendido por más de 12 meses.

El principal objetivo de esta investigación fue llenar el vacío existente en torno al seguimiento a largo plazo con TMS, en jóvenes infractores con trastornos por uso de sustancias (TUS). Este estudio examina los resultados a cuatro años, en 118 jóvenes con TUS, de los cuales 56% con abuso y 44% con dependencia. Esta cohorte ha demostrado en publicaciones previas, los éxitos que logra la TMS: aumenta la terminación del tratamiento, incrementa el mantenimiento en la vida escolar y disminuye los costos; sin embargo los resultados respecto

a la actividad criminal, los TUS y la salud mental, no han sido tan exitosos en el largo como en el corto plazo.

### Método

Se incluyó a 118 adolescentes infractores con TUS y fueron aleatorizados para recibir TMS o terapia con servicios comunitarios comunes (TSC); la edad promedio al inicio de la investigación fue de 15.7 años; 79% de los sujetos eran hombres, 50% de raza negra, 50% vivía con ambos padres. De forma general, todas las familias tenían desventajas, así 25% de los familiares carecía de empleo; 72% tenía una comorbilidad psiquiátrica y en la muestra había un promedio de arrestos de 2.9. Este estudio se diseñó de modo factorial mixto y siguiendo un modelo de 2 X4 (T1 = pretratamiento, T2 = postratamiento, T3 = seguimiento 6 meses y T4 = seguimiento a un año). Una vez concluida la etapa T4 se propuso a 90% de los participantes una extensión de la investigación por cuatro años, que incluía una compensación de \$750.00 (MN aprox.). Ochenta (68%) de los 118 que iniciaron en T1 completaron el seguimiento 4 años después (T5). De los 38 que abandonaron el tratamiento, 2 habían muerto. La edad promedio en el seguimiento de cuatro años fue de 19.6 años y 76% de los sujetos era de sexo masculino. En cuanto al rango de desventajas se observó que en T5, 48% no había completado la preparatoria o equivalente y sólo 12% había completado la universidad o una carrera técnica; sólo 38% tenía un ingreso mensual, 52% tenía un hijo biológico y 56% vivía con un padre u otro familiar. En el año previo a la evaluación T5, 48% había cometido uno o más crímenes agresivos y 41% se había involucrado en un crimen contra la propiedad. Más de 25% había recibido una sentencia por crímenes.

Se evaluaron las diferencias entre los grupos en T5, se contrastaron las medias y los porcentajes para cada medida dependiente en el seguimiento.

### Evaluaciones

Se evaluaron tres dominios principales: conducta criminal (CC), TUS y síntomas psiquiátricos (SP). La CC se evaluó por medio del *Self Report Delinquency Scale* (SRD) que evalúa tanto crímenes agresivos como crímenes contra la propiedad. El TUS se evaluó utilizando el *Young Adult Self Report* (YAS), el *Addiction Severity Index* y el *Youth Risk Behavior Survey*. Además se utilizaron muestras de orina y de pelo (el punto de corte establecido para la determinación de cannabis en orina fue de 100 ng/mg y el de cocaína, de 300 ng/mg); la muestra de pelo sólo determinó el consumo de cocaína. Los SP se evaluaron mediante las escalas de síntomas externalizados e internalizados del YAS. El análisis estadístico incluyó X2 y prueba ANOVA. Se realizó un estudio MANCOVA para reducir errores del tipo I.

### Resultados

De los 80 sujetos incluidos en T5, 43 participaron en la TMS y 37 en TSC; las diferencias en T1 para los grupos fueron

<sup>\*</sup> DE LA PEÑA F: Tratamiento multisistémico en adolescentes con trastorno disocial. *Salud Pública de México*. 45(supl. 1):124F-131F, 2003.

que los de la TMS eran mayores y fumaban más cannabis. Sólo se encontró una diferencia significativa en el análisis multivariado para el total de crímenes agresivos; en el análisis univariado de los mismos se observó una diferencia significativa para crímenes violentos en el SRD (TMS 0.61 vs TSC 1.36;  $F = 5.70$ ;  $P < 0.05$ ); así como para las detenciones en el último año (TMS 0.15 vs TSC 0.57;  $F = 4.02$ ;  $P < 0.05$ ). El otro resultado significativo se relacionó con la abstinencia en el uso de cannabis en el grupo de TMS 55% vs. 28%  $X^2 = 4.09$   $P < 0.05$ .

## Discusión

Los resultados son similares a otros desarrollados en jóvenes infractores sin TUS en seguimiento a 2.5 y 4 años; probablemente la ausencia de resultados significativos en el consumo de cocaína se deba a una falta de enfoque especial en los TUS dentro de la TMS. De igual manera el programa de la TMS debe ajustarse para tratar problemas emocionales serios que parecen no haberse modificado en este seguimiento a cuatro años; sin embargo parece que la disminución de las expresiones más graves del trastorno disocial son evidentes.

Algunas de las limitantes del estudio se centran en que sólo 68% de la muestra concluyó los cuatro años, lo cual es un porcentaje alto para portadores de TUS y en que el número de la muestra fue pequeño y tiende a presentar más errores del tipo II. Probablemente una de las implicaciones clínicas más importantes sea que este abordaje basado en la familia, sí logra modificar las conductas antisociales de los jóvenes.

(Francisco de la Peña)

## Bibliografía

HENGGELER SW y cols.: Four year follow up of multisystemic therapy with substance abusing and substance dependent juvenile offenders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:868-874, 2002

# El GW320679 para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en niños

■ La prevalencia del TDAH, que se documenta en los estudios epidemiológicos que emplean criterios diagnósticos estandarizados, oscila entre 3% y 6% en la población en edad escolar.

La declaración del consenso del NIH (*National Institute of Health*, 1998), menciona que el TDAH es un problema de salud pública importante y costoso; quienes lo padecen experimentan un deterioro pronunciado y posibles efectos adversos a largo plazo en la ejecución académica, en el éxito vocacional y en el desarrollo socio-emocional.

Aunque la mayoría de los estimulantes más comúnmente usados, como el metilfenidato y las anfetaminas, alcanzan índices de eficacia muy altos, hasta de 70% en los estudios controlados,

no funcionan adecuadamente en todos los pacientes con TDAH. Además, su uso va acompañado de efectos adversos que provocan pérdida del apetito, dolor abdominal, insomnio y nerviosismo. Los estimulantes también tienen un riesgo potencial de abuso y son sustancias controladas. Por otra parte algunos estudios demuestran que los antidepresivos que incrementan la neurotransmisión noradrenérgica /dopaminérgica, pueden ser efectivos en el tratamiento del TDAH. En particular, la eficacia del bupropion se ha demostrado en ensayos clínicos del TDAH tanto en niños como en adultos. El GW320659 es un novedoso inhibidor de la recaptura de catecolaminas, como el bupropion, que inhibe la recaptura de noradrenalina y dopamina.

## Objetivo

Evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del GW320659, un inhibidor de la recaptura de norepinefrina y dopamina, en el TDAH pediátrico.

## Método

Estudio multicéntrico, abierto, de titulación de dosis, que comenzó con 4 semanas de tamizaje/lavado para los sujetos que recibieron medicaciones que fueron excluidas por los criterios del protocolo. Posteriormente todos los sujetos entraron a una fase de titulación de la dosis de 7 semanas de duración, seguida por un periodo de tratamiento de 4 semanas y por un periodo de una semana de seguimiento. Todos los sujetos comenzaron el estudio con la dosis más baja de 1.25 mg de GW320659, y las dosis subsecuentes fueron tituladas cada semana a una dosis mayor (2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15mg) hasta llegar a la dosis máxima de 15 mg/día, o si el sujeto experimentaba efectos adversos intolerables (que requirieron una reducción de la dosis) a la dosis más alta tolerada. El medicamento se administró dos veces al día (en la mañana y 8 a 10 hrs después). Los sujetos continuaron tomando su dosis máxima tolerada por un período de tratamiento de 4 semanas. Después de completar el período de tratamiento, regresaron a la clínica para una visita más de seguimiento de postratamiento, a la semana siguiente.

Los sujetos elegibles para su inclusión en el estudio fueron de ambos sexos, de 6 a 12 años de edad, con TDAH. Los diagnósticos de TDAH se basaron en los criterios diagnósticos del DSM-IV, emitidos en una entrevista conducida por profesionales de la salud mental entrenados y calificados adecuadamente. Para ser incluidos, los sujetos debían tener una calificación mínima de 4 (moderadamente enfermo) en la escala de Impresión Global Clínica de Severidad (CGI-S), con un deterioro funcional al menos en los dominios de la escuela y la casa; asimismo se requirió que dichos sujetos alcanzaran una calificación total de al menos 65 puntos tanto en la escala de evaluación de Conners para padres como en la escala de evaluación de Conners para el maestro, en la visita 2. Los criterios de exclusión incluyeron el diagnóstico actual o reciente de algún trastorno psiquiátrico comórbido; el uso de algún fármaco psicoactivo o estimulante en la semana previa a la 2ª. visita; el uso de benzodiazepinas, antihipertensivos, antidepresivos, IMAOS, anticonvulsivos, extracto de la flor de San Juan, o litio en las 2 semanas previas a la 2ª. visita; el uso de fluoxetina en las 4 semanas previas a la 2ª. visita; un CI menor a 70 pts; una historia de crisis epilépticas o de algún trastorno médico inestable, o experimentar hipersensibilidad conocida al bupropion, y tener un peso corporal menor a 25 Kg.

La eficacia clave del punto de corte fue la respuesta clínica al final del período de tratamiento definido como el sujeto que tiene

una calificación en el CGI de mejoría de 1 a 2 (mucho o muy mejorado) y una mejoría clínicamente significativa (una disminución de al menos 5 puntos) en la calificación total en el CPRS o en el CTRS comparado con la calificación basal.

El impacto del TDAH y su tratamiento subsecuente con GW320659 en la calidad de vida del sujeto fue evaluado por el CHQ-PF28 por el padre, en el tamizaje y al final del estudio. Los efectos adversos fueron observados por los investigadores o documentados por los pacientes espontáneamente.

Los análisis estadísticos y de seguridad se hicieron en la población a la que se intentó tratar, la que estuvo compuesta por todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la medicación empleada en el estudio.

## Resultados

Se tamizó a un total de 75 sujetos, de los cuales 24 se retiraron antes de tomar la medicación empleada en el estudio. Dieciocho de los sujetos que se retiraron no reunieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio, 5 consintieron en retirarse y a uno se le perdió en el seguimiento. Hubo 51 sujetos en la población que manifestaron la intención de tratarse, quienes entraron en la fase de titulación del estudio y recibieron al menos una dosis del medicamento usado en el estudio abierto. Cinco sujetos abandonaron el tratamiento durante la fase de titulación, aunque ninguno de estos abandonos fue por los efectos adversos. La totalidad de los 46 sujetos que entraron en la fase de tratamiento, completaron el estudio. De estos sujetos, 43 ingirieron la dosis máxima de 15 mg/día. Durante la fase de tratamiento, estos 46 sujetos recibieron una dosis promedio de 14.2 mg/día y la exposición máxima al GW320659 fue de 11 semanas. De los 51 sujetos, 24 (47%) informaron que nunca habían recibido un tratamiento farmacológico para los síntomas del TDAH. De los 27 sujetos restantes, 53% informó que había sido tratado por TDAH; 25 habían usado estimulantes. Las medicaciones no estimulantes habían sido usadas previamente en 12 sujetos (24%).

Al final del período de tratamiento, 76% de los sujetos mostraron mejoría con el GW320659, y se presentaron mejorías significativas en 7 de las 12 subescalas del CHQ-PF28, comparado con la basal. Los efectos adversos fueron generalmente leves; solamente 5 sujetos requirieron disminución de la dosificación debido a tales efectos ( tres psiquiátricos, uno neurológico y urológico, uno cardiovascular).

## Discusión y conclusiones

Los resultados de este estudio abierto demostraron que el GW320659 parece ser efectivo en el tratamiento de niños con TDAH. Se observó una mejoría considerable, tanto en las calificaciones del CPRS como del CTRS, con ambas calificaciones que cayeron dentro del rango normal en el final del período de titulación y que permaneció en el rango normal a través del período de tratamiento. Los resultados que se obtuvieron en estas escalas sugieren que el GW320659 mejora tanto los síntomas de inatención como los de hiperactividad-impulsividad del TDAH, tanto que la conducta es similar a la de los niños que no sufren de TDAH. Los índices de respuesta generales fueron más bajos y la incidencia de los efectos adversos fue más alta en los sujetos con un peso basal de menos de 35 Kg comparados con los sujetos con un peso basal de 35 o más Kg.

Los índices de respuesta fueron mayores en los sujetos vírgenes al tratamiento o al estimulante que en los sujetos que habían recibido previamente tratamiento para el TDAH. Los índices de

respuesta alcanzados en este estudio fueron comparables con los índices de eficacia alcanzados con las medicaciones vendidas para el TDAH como el MFD y las anfetaminas. Con su mecanismo farmacológico, el GW320659, puede ser útil como un tratamiento no estimulante alternativo para niños con TDAH. Los resultados del CHQ-PF28 mostraron el impacto positivo del GW320659 en la calidad de vida de los niños con TDAH. En particular existió una mejoría significativa en la escala sumaria psicosocial, la que constituye un aspecto que probablemente se ve afectado por el TDAH. Tales beneficios prosociales deben mejorar las interacciones familiares y disminuir sus niveles de estrés. Aunque el CHQ-PF28 se ha usado en poblaciones de sujetos pediátricos con TDAH, el cuestionario no está diseñado específicamente para medir la calidad de vida en tales niños. El GW320659 fue bien tolerado en todas las dosis durante la fase de titulación y durante la fase de tratamiento.

## Limitaciones

Como este estudio fue un ensayo abierto, el grado en el que la mejoría en los síntomas de los pacientes es atribuible a la medicación del estudio o a otros factores como la regresión al promedio, no puede determinarse. Una segunda limitación del estudio es el período de tratamiento relativamente corto. Además, este estudio se realizó en una muestra de sujetos predominantemente de raza blanca.

(Lino Palacios Cruz, Francisco de la Peña)

## Bibliografía

DE VEAUGH-GEISS J; CONNERS K., SARKIS EH., Winner y col.: GW320659 for Treatment of Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (8):914-920, 2002.

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: 5655-28-11.  
Fax: 5655-04-11.

### Suscripción anual 2003

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 200.00	USD 60.00
Personas físicas	\$ 200.00	USD 50.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 100.00	USD 50.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 6.00

\* Estos precios incluyen el correo aéreo.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles Díaz  
y Elizabeth Cisneros.

