



INSTITUTO NACIONAL
DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Información

Clínica

Volumen 16

Número 4

Abril 2005

El papel de la apoptosis en la patología neuronal de la esquizofrenia y el trastorno bipolar

■ A lo largo de los últimos veinte años, se ha hecho un importante progreso en la identificación de los cambios a nivel cerebral relacionados con la fisiopatología del trastorno bipolar (TBP). Los estudios de imágenes cerebrales y postmortem han demostrado una pérdida de volumen cerebral en individuos con esquizofrenia (EZQ) y TBP. Los estudios de imágenes funcionales han mostrado una perfusión y metabolismo alterados en la corteza del cíngulo anterior (ACC) en ambos trastornos; además, por medio de las imágenes de resonancia magnética se ha observado una disminución en el volumen de la materia gris en los pacientes bipolares.

El hallazgo de la pérdida de volumen lleva a preguntarse si se está presentando entonces un proceso degenerativo en los trastornos psicóticos, interrogante cuya respuesta está más allá de la tecnología de imagen, aunque podemos auxiliarnos de los métodos microscópicos. A nivel histopatológico, en algunos estudios, los pacientes con EZQ y con TBP han mostrado una reducción en el grosor laminar y en las densidades neuronales de la ACC, mientras que en otros se notó una disminución en la densidad de neuronas, particularmente de las interneuronas, en la ACC y el hipocampo. Esta reducción en la ACC se ha visto más en pacientes con TBP (25-35%) que en aquellos con EZQ (12-15%). Los estudios de Knable y Ongur han demostrado que la disminución en la densidad celular de la glía puede presentarse en la ACC de los pacientes bipolares. Sin embargo, como no hay hasta el momento estudio alguno que haya encontrado la evidencia de reacción glial en el tejido cerebral de los pacientes esquizofrénicos o bipolares, la autora sugiere que los trastornos psicóticos mayores no pasan por un proceso necrótico, pero la pérdida neuronal puede ser también el resultado de otro proceso que se ha asociado con la transformación celular normal durante el desarrollo y con el estrés oxidativo: la apoptosis.

A nivel histopatológico, se puede diferenciar entre necrosis y apoptosis por sus requerimientos energéticos, sus perfiles histológicos, sus cambios a nivel membranar, sus enzimas polimerasas, sus mecanismos de fagocitosis de DNA y la presencia o ausencia de una reacción inflamatoria y de patrones de ruptura del DNA.

En la apoptosis, hay daño al DNA y se cree que interviene la activación del factor de fragmentación del DNA por una enzima

caspasa. Si la célula es incapaz de expresar la polimerasa poli(adenosin difosfato-ribosil) que repara las rupturas del DNA en la cromatina, entonces éstas pueden subsistir en la neurona, de forma indefinida. De continuar el daño en el DNA, como sucede en poblaciones neuronales sujetas a estrés oxidativo, las mismas células pueden avanzar hacia a una muerte celular apoptótica.

En un estudio postmortem realizado por Benes y colaboradores en 2003, se observó una marcada reducción de la ruptura de cadenas aisladas de DNA en la ACC de pacientes con EZQ pero no en aquellos con TBP, lo cual puede representar una respuesta celular adaptativa que promovería la supervivencia neuronal en los pacientes esquizofrénicos, representando paradójicamente una falla de las neuronas del cíngulo para responder adecuadamente a un cambio oxidativo, conceptualizando de esta forma la patología neuronal como una falla de la señalización intracelular.

Esta revisión concluye que al considerar los estudios de conteo celular, se puede suponer que la apoptosis podría estar jugando un papel tanto en la EZQ como en el TBP; sin embargo, si se toma en cuenta el daño al DNA existente, se asumirá que la apoptosis resultaría en muerte celular en los pacientes bipolares pero no en los esquizofrénicos, en quienes probablemente una falla en la señalización intracelular esté contribuyendo a la disfunción neuronal.

(Ingrid Vargas Huicochea)

Contenido

El papel de la apoptosis en la patología neuronal de la esquizofrenia y el trastorno bipolar	19
Persistencia de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia: el estudio del condado de Cache	20
Manipulación genética de la conducta de preferencia sexual	21
Embarazo, parto y complicaciones neonatales en una cohorte de población de mujeres con esquizofrenia y trastornos afectivos mayores	21
La mejoría en la calidad de la atención en el trastorno bipolar	22
Dopamina, depresión y antidepresivos	23

Bibliografía

BENES FM: The role of apoptosis in neuronal pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Current Opinion Psychiatry*, 17: 189-190, 2004

Persistencia de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia: el estudio del condado de Cache

■ **Introducción:** La demencia es una de las causas principales de sufrimiento e incapacidad en el anciano. Esta carga se complica por la alta prevalencia e incidencia de síntomas neuropsiquiátricos comórbidos. Delirios, alucinaciones, depresión e irritabilidad son síntomas asociados con aflicción y carga para los cuidadores y con incapacidad excesiva, deterioro cognositivo más rápido e institucionalización más temprana para el paciente. La severidad de los síntomas individuales persistentes en el tiempo se desconoce. Los estudios previos han examinado los síntomas persistentes sólo como ausentes o presentes, y no han valorado su severidad. Una mejor comprensión de la persistencia de los síntomas neuropsiquiátricos individuales podría ayudar a su valoración y tratamiento. Los clínicos actualmente se ven limitados en cuanto a su capacidad de predecir si un síntoma dado será transitorio o si será un problema continuo en el curso de la demencia. La severidad de los síntomas neuropsiquiátricos en el curso de la demencia también tiene implicaciones importantes en el tratamiento; la intervención terapéutica recomendada (por ejemplo farmacoterapia o terapia conductual) se determina generalmente, al menos en parte, por la severidad de los síntomas. Un síntoma que probablemente se resuelva o que persista a un nivel muy bajo es mejor manejarlo mediante intervenciones conductuales sencillas y apoyo y capacitación -educación del cuidador. Los síntomas persistentes o más severos, apuntan hacia un plan de tratamiento más global, que a menudo incluye la farmacoterapia. Hasta la fecha, ningún estudio basado en población abierta ha examinado la persistencia de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia de varias etiologías.

Diseño: Estudio comparativo y longitudinal.

Objetivo: Estimar la persistencia a los 18 meses, de los síntomas neuropsiquiátricos en caso de demencia, en una muestra basada en población abierta, y comparar la severidad de los síntomas al inicio y a los 18 meses de seguimiento.

Métodos: Una muestra de 329 residentes del condado de Cache en Utah, E.U.A., basada en población abierta, con diagnóstico de demencia, fue valorada con el inventario neuropsiquiátrico (NPI). De los 204 participantes con un puntaje basal del NPI >0, se obtuvieron los datos del NPI a los 18 meses de seguimiento en 117 (57.4%). El intervalo medio entre la entrevista inicial y la de seguimiento a 18 meses fue de 17.0 meses (SD=3.1 meses, rango 11.6-26.5 meses). De los 87 participantes (42.6%) que no tuvieron datos al seguimiento, 69 (79.3%) habían fallecido en este lapso;

14 (16.1%) se negaron a contestar el NPI, dos (2.3%), cambiaron de residencia y dos (2.3%), no contestaron el NPI por otras razones. Así, se hizo el seguimiento de 117/133 (88%) de aquéllos que seguían vivos y estaban disponibles para el mismo.

Resultados: De los 117 participantes con cualquier síntoma (NPI>0) al inicio, 95 (81.2%) aún tenían un NPI>0 aproximadamente 18 meses después. La persistencia de los síntomas de cualquier severidad fue mas alta en casos de delirio (65.5%), seguida por depresión (58.3%), conducta motora alterada (55.6%), irritabilidad (50.0%), agitación/agresión (41.9%), apatía (35.5%) y ansiedad (34.5%). Las alucinaciones persistieron en solo 25.0% y la desinhibición en 11.1%. Ninguno de los dos participantes con euforia al inicio, persistió con euforia. De los 73 participantes con un NPI ≤4 al inicio, 49 (67.1%) continuaron con un NPI ≤4 a los 18 meses de seguimiento. Entre los dominios individuales, la persistencia de síntomas clínicamente significativos (NPI ≤4) fue más alta para la depresión (62.5%), seguida por delirios (50.0%), apatía (31.8%), alucinaciones (28.6%), irritabilidad (27.3%), conducta motora alterada (26.7%), ansiedad (14.3%), agitación/agresión (13.8%) y desinhibición (11.1%). En los participantes que se hallaban sintomáticos al inicio y al seguimiento, las calificaciones promedio de severidad en los dos puntos de observación fueron comparables en todos los dominios neuropsiquiátricos.

Conclusiones: Los pacientes con demencia en esta cohorte basada en una comunidad, mostraron un alto porcentaje de persistencia de síntomas neuropsiquiátricos. Cualquier síntoma persistente permanece en un nivel de severidad comparable al del seguimiento. El alto grado de persistencia de los síntomas clínicamente significativos sugiere un infratratamiento en el escenario de la comunidad. Los hallazgos sirven como un argumento contra la idea de que estos síntomas tan desagradables remiten espontáneamente y de que se subestima la necesidad tanto de una valoración como de un tratamiento más global de la comorbilidad neuropsiquiátrica en la demencia.

Limitaciones: El estudio se realizó en una muestra que podría no ser completamente representativa de otras: la población del condado de Cache es de mayor edad y menos diversa étnicamente que la del resto de los Estados Unidos; tiene un alto porcentaje de afiliación religiosa y menor grado de alcoholismo y uso de sustancias. El inventario neuropsiquiátrico confía en los informantes y no en una valoración directa de los participantes. Los datos a los 18 meses de seguimiento se obtuvieron sólo en 43% de los pacientes, aunque la mayoría de las pérdidas de información se debió al fallecimiento de los participantes. Hubo un amplio rango de tiempo entre las visitas iniciales y las de seguimiento. Faltaron datos sobre cuáles pacientes recibieron tratamiento conductual o farmacológico específico para sus síntomas. Sólo se indagó sobre los síntomas, en las cuatro semanas previas a la valoración.

(Roberto Carlos Rivera Cruz)

Bibliografía

STEINBERG M, TSCHANZ J, CORCOVAN C y cols: The persistence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19:19-26, 2004.

Manipulación genética de la conducta de preferencia sexual

■ La conducta sexual en su concepto más amplio es, sin duda, un fenómeno complejo en el que interactúa una multitud de factores. Desde un punto de vista filogenético se puede demostrar que esta conducta en el humano proviene de un desarrollo evolutivo en el que ciertas pautas de conducta primaria se pueden trazar a partir de algunas especies inferiores. Es por ello motivo de interés la aparición de un trabajo experimental en el campo de la genética en mamíferos, en el que por medio de procesos de manipulación de genes se logra modificar la conducta de preferencia sexual.

La influencia de la genética en el desarrollo de distintos tipos de conducta orientada a la expresión de la sexualidad en mamíferos ha sido tema de estudio en las últimas décadas. Un ejemplo de esto es el descubrimiento de que las diferencias encontradas entre ciertas especies de mamíferos, en cuanto a la expresión y a la distribución cerebral del gen que codifica al receptor para la arginina-vasopresina (V1aR), explican los distintos patrones de conducta sexual de pareja y de cuidado parental. Un equipo de investigadores en este campo ha estudiado la relación del gen del V1aR con el comportamiento sexual en una especie de roedores de campo cuyas características son: peso de alrededor de 50 gramos, 15 a 20 centímetros de longitud, cola corta, y que además muestran una conducta sexual promiscua (*meadow voles*). Se ha encontrado que esta especie tiene una expresión diferente de este gen en comparación con otra especie muy similar en características pero de distinto hábitat, y que además muestra conducta sexual monógama (*prairie voles*).

A través de un procedimiento consistente en inyectar un vector viral para modificar este gene en el núcleo ventral pálido, los investigadores citados en la bibliografía lograron incrementar la expresión del V1aR en un grupo de machos de la primera especie (*meadow voles*). El control comparativo se conformó con otro grupo similar de sujetos machos a quienes, o bien se les inyectó un vehículo sin el vector viral, o bien se les inyectó el vector pero fuera del núcleo ventral pálido. Posteriormente se dirigieron a cuantificar el tiempo que los sujetos dedicaron a interactuar con sus parejas o con hembras extrañas, y el tiempo dedicado al cuidado de las crías, comparando resultados entre el grupo experimental y el control. Estas variables de conducta se volvieron a cuantificar después de que a los animales se les dio tratamiento con eticlopride, un antagonista dopaminérgico. La razón de esta manipulación farmacológica se fundamenta en el conocimiento de que los antagonistas del receptor dopaminérgico D2 bloquean la conducta de apego con las parejas entre los animales pero, a diferencia de las marcadas variaciones en la distribución del V1aR, en el caso de la actividad dopaminérgica entre las distintas especies de estos roedores, ésta tiende a variar muy poco.

Los análisis autoradiográficos confirmaron una sobreexpresión del V1aR en el núcleo ventral pálido de los animales inyectados con el gene, comparados con los controles. Los que presentaron sobre expresión del V1aR mostraron una conducta significativamente mayor de contacto con una sola compañera sexual que con extrañas, observándose además más tiempo global de conducta parental con las crías. Al tratar con eticlopride a los animales con sobre expresión del receptor, la conducta “monogámica” se redujo pero no así la de actividad parental. La conclusión general de estos resultados es que la manipulación de un gene único (V1aR) produjo que los roedores cambiaran de un comportamiento sexual

promiscuo a uno monogámico y que incrementaran su conducta parental. La supresión de la conducta monogámica pero no la parental con la aplicación de un antagonista dopaminérgico, demuestra una disociación neurobiológica de estas dos formas de comportamiento. La manera como estas conductas animales se relacionan con la conducta humana de apego es algo aún por determinarse. Sin embargo, estos hallazgos ponen en evidencia la necesidad de conocer con mayor profundidad las bases biológicas del comportamiento para que, de esta manera, se puedan evaluar con mayor precisión y determinación la participación y las influencias específicamente humanas (de cultura, de personalidad, de aprendizaje, etc.) en este fenómeno en general, y en particular en lo que respecta al comportamiento sexual.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

LIM MM y cols. Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature*, 429: 754-757, 2004.

Embarazo, parto y complicaciones neonatales en una cohorte de población de mujeres con esquizofrenia y trastornos afectivos mayores

■ Las complicaciones obstétricas maternas son reconocidas ampliamente como factores que contribuyen al riesgo de esquizofrenia. Varios estudios basados en la población de muestras amplias han producido información relevante habiéndose encontrando un riesgo relativo, elevado de manera significativa en relación los nacimientos pretérmino, el bajo peso al nacer, los niños pequeños según la edad gestacional y muertes perinatales en niños nacidos de mujeres con esquizofrenia.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la frecuencia, naturaleza y severidad de las complicaciones obstétricas experimentadas por mujeres con esquizofrenia, comparadas con mujeres con trastornos afectivos y con mujeres sin un trastorno psiquiátrico diagnosticado; investigar la relación temporal entre los embarazos y el inicio de las enfermedades psiquiátricas maternas, y explorar un rango de resultados de embarazo en relación con factores de riesgo maternos.

Este estudio se realizó con una cohorte de 1,831 mujeres: 382 con esquizofrenia y 1,449 con psicosis afectivas. Las mujeres con psicosis afectiva fueron subdivididas en dos grupos: el de depresión unipolar (N=686) y el grupo de trastorno bipolar (N=763). La cohorte alcanzó un total de 3,174 nacimientos después de pasadas 20 semanas de gestación: 618 de madres con esquizofrenia, 1,255 de madres con depresión unipolar y 1,301 de mujeres con trastorno bipolar. El grupo comparativo incluyó 1,831 mujeres con 3,129 descendientes. Se examinó la frecuencia de las complicaciones obstétricas específicas, su agrupamiento y severidad con la escala

de McNeil-Sjöström, utilizando calificaciones en el nivel 4 de severidad.

En cuanto a las características maternas, se encontró en las mujeres con esquizofrenia una tendencia a ser jóvenes (≤ 19 años) o maduras (≥ 35 años), solteras, aborígenes, nulíparas y a obtener parejas desempleadas o discapacitadas. Los grupos con diagnóstico psiquiátrico tendieron más a obtener una calificación de 4 o más en las complicaciones obstétricas durante el embarazo, y hubo un riesgo elevado de complicaciones neonatales en los descendientes de madres esquizofrénicas (OR=1.27, 95% CI=1.04-1.54). Hubo más mujeres con esquizofrenia en el subgrupo de 5 o más complicaciones (7.3% comparadas con 4.8% de mujeres no afectadas, 5.4% de mujeres con depresión unipolar y 6.2% de mujeres con trastorno bipolar). Durante el embarazo, trabajo de parto y parto, las complicaciones más significativas fueron las anomalías placentarias (ruptura placentaria en mujeres con esquizofrenia y placenta previa en mujeres con trastorno bipolar), hemorragias durante el embarazo (en mujeres con trastorno bipolar) y las provocadas por la administración de naloxona (en hijos de mujeres con esquizofrenia con depresión unipolar). En cuanto a las complicaciones perinatales y neonatales tempranas, existió una tendencia no significativa a una calificación Apgar menor a los 5 minutos en los descendientes de las mujeres con esquizofrenia, así como para el retardo en la ventilación y el aumento en la intubación. Una proporción significativa de niños de madres con esquizofrenia (12.6% comparados con 9.3% de los descendientes del grupo control, 10.4% de madres con depresión unipolar, y 9.9% de madres con trastorno bipolar) cayeron en la 10ª percentila inferior del crecimiento intrauterino. Esto correspondió a un OR de 1.38 (95% CI=1.00-1.90) después de ajustarlo para variables de confusión. El tabaquismo no explica completamente el retardo en el crecimiento intrauterino en los descendientes de mujeres con esquizofrenia. No existieron diferencias significativas entre los grupos con diagnóstico y los controles. Con respecto a las anomalías del nacimiento, infancia o niñez temprana, la incidencia de cualquier defecto al nacimiento fue mayor de manera marginal en los descendientes de madres con esquizofrenia (6.0%) que en el grupo comparativo (4.9%) (OR=1.24, 95% CI= 0.85-1.82). Existió un incremento significativo en la incidencia de defectos en el sistema cardiovascular (defectos septales auriculares y ventriculares, conducto arterioso permeable y anomalía en la aorta) entre los niños de madres con esquizofrenia (OR crudos= 2.55, corregidos = 2.50). Por otra parte, el riesgo de complicaciones neonatales en los descendientes de madres con esquizofrenia se incrementó en invierno (diciembre-marzo) comparada con otras estaciones (OR=1.55, 95% CI= 1.08-2.24) y en el tercer trimestre del año (julio-septiembre) comparados con los otros 3 trimestres (OR= 1.60 95% CI= 1.11-2.31). Tomando en cuenta el momento del inicio del trastorno psiquiátrico, las madres cuyo trastorno psiquiátrico comenzó antes del nacimiento del infante fueron más propensas a experimentar complicaciones obstétricas (OR=1.13, 95% CI= 1.06-1.22), observándose éstas más en las madres esquizofrénicas (OR=1.13, 95% CI= 1.01-1.27) y en las madres con trastorno bipolar (OR= 1.13, 95% CI=1.02-1.25). En el grupo de mujeres con depresión unipolar, el riesgo de cualquier complicación obstétrica se incrementó tanto antes (OR=1.14, 95% CI=1.02-1.27) como después (OR=1.09, 95% CI=1.01-1.19) del nacimiento índice. Un análisis de 202 mujeres que tuvieron un internamiento psiquiátrico durante el embarazo no reveló un aumento significativo en la incidencia de complicaciones obstétricas entre los grupos.

En conclusión, los factores de riesgo maternos y las situaciones biológicas y conductuales que se presentan durante la enfermedad mental severa aparecen como determinantes mayores en los

incrementos de complicaciones biológicas. La reducción de estos riesgos en estos grupos vulnerables puede alcanzarse mediante intervenciones prenatales y postnatales.

(René Ocampo Ortega)

Bibliografía

JABLENSKY A, MORGAN V, ZUBRICK, S, BOWER C, YELACHICH, L: Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*, 162:79-91, 2005.

La mejoría en la calidad de la atención en el trastorno bipolar

■ El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad mental recurrente y crónica asociada con deterioro funcional y altos costos en el cuidado de la salud, la que, no obstante que existen guías clínicas, continúa con un curso sub-óptimo. En esta revisión, los autores estudian la bibliografía relevante relativa a los esfuerzos actuales encaminados a mejorar la calidad de la atención del TBP, incluyendo los avances en las medidas de calidad, las guías clínicas prácticas, las estrategias para el cuidado y otros elementos de diagnóstico y tratamiento para atender a estos pacientes.

Se revisaron artículos publicados entre el periodo de mayo 1 del 2003 a la fecha, habiéndose encontrando un total de 21 artículos relevantes. Dada la poca bibliografía en torno a esta área, también se anexaron artículos anteriores a mayo del 2003.

Básicamente, los tópicos clave emergentes dentro del año previo a la investigación giran en torno a las nuevas evidencias en el diagnóstico y tratamiento de los subtipos de TBP, la implementación de guías, y la aparición de efectos secundarios para monitorear el uso y desarrollo de las guías.

Complejidades alrededor de la detección y diagnóstico

Aún hay controversia en torno a la detección y significado de la hipomanía y al subsecuente diagnóstico de TBP II, lo cual es importante dado que un diagnóstico oportuno evitará la implementación de monoterapia antidepressiva que induzca ciclos rápidos; además, existe la preocupación de llegar a un sobrediagnóstico, especialmente de TBP II en el primer nivel, sobre todo a partir de la autorización del uso de olanzapina para el tratamiento de manía.

Los autores encontraron que es frecuente que los investigadores empleen grandes bases de datos para evaluar los costos y el curso del TBP. La ventaja que ofrece una vasta base de datos es que provee datos basados en la población en una gran muestra de pacientes con criterios de un "mundo real". Sin embargo, la mayoría de estas bases de datos usan la *Internacional Classification of Diseases (ICD-9)* para codificar los diagnósticos, los cuales a menudo no tienen otra evaluación psiquiátrica para confirmar dicha impresión.

Alternativamente algunos otros han considerado la posibilidad de que el TBP esté subdiagnosticado dado que los pacientes tienen que esperar hasta 10 años antes de recibir un diagnóstico correcto.

Los autores consideran que la ICD-9 para codificar el diagnóstico de TBP, tendría que realizarse más sistemáticamente o validarse usando valoraciones formales que permitieran un uso más efectivo de los datos administrativos.

La estimación de los costos. Hay un interés creciente en el curso y repercusiones del TBP, incluyendo la *calidad de vida de acuerdo a la salud* (HRQOL), en la cual muchas compañías farmacéuticas recientemente han basado la cuantificación del impacto de esta enfermedad, sobre todo para demostrar el beneficio que su agente terapéutico puede tener sobre otros. Sin embargo, es frecuente que se omita la consideración de los efectos potenciales en la HRQOL a largo plazo debido a la toxicidad de los medicamentos y dada la corta duración de los ensayos clínicos que, por ejemplo, no permiten ver los efectos a nivel metabólico o cardiovascular de los antipsicóticos atípicos.

Guías terapéuticas de acuerdo con las preferencias del paciente. Comentan los autores que, de las muchas guías clínicas existentes de tratamiento para el TBP, la mayoría van dirigidas en primer lugar a conducir las decisiones farmacoterapéuticas, y es hasta hace poco que algunas de ellas comienzan a introducir el papel que tienen la calidad de vida, la psicoeducación y otros factores centrados en el paciente. A menudo las guías difieren en sus recomendaciones de seguimiento y mantenimiento, así como en el uso, adición o supresión de otros medicamentos. Dos estrategias de intervención (Bauer 2001 y Simon 2002) son las que han publicado recientemente un enfoque en el mejoramiento de la adhesión a las guías de tratamiento y de la continuidad del cuidado, basadas en el modelo de cuidado de enfermedades crónicas; la primera, propuesta como un monitoreo semanal y contención por una enfermera exclusivamente dedicada al programa de tratamiento de TBP, y la segunda, como apoyo y psicoeducación brindados por personal médico y de enfermería psiquiátrica. Es por ello que en este artículo se hace una invitación tanto a estandarizar más los criterios de tratamiento en las guías, para lograr una mejor y más fácil aplicación de las mismas, como a considerar los beneficios o perjuicios de los efectos tóxicos de los medicamentos en la HRQOL del paciente, sin dejar de lado las necesidades sociales del mismo.

La medición de la calidad y de la adhesión a las guías. El medir qué tanto se apega el clínico a las guías de tratamiento prácticas, es un importante componente para mejorar la atención en el TBP. Dennehy y colaboradores (2004) describieron un método interesante desarrollado por el *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP) para valorar dicha adhesión, y encontraron que la mayoría de los clínicos prescribían la farmacoterapia debida, pero que en algunos casos los pacientes no recibían las dosis adecuadas. A este respecto, la recomendación de la presente revisión es monitorear rutinariamente la adhesión y calidad de las guías, empleando preferentemente tanto fuentes primarias como secundarias, y valorando así tanto la adhesión del clínico como la preferencia del paciente

(Ingrid Vargas Huicochea)

Bibliografía

KILBOURNE AM, PINCUS HA: Improving quality of care for bipolar disorder. *Current Opinion Psychiatry*, 17:513-517, 2004.

Dopamina, depresión y antidepresivos

■ La hipótesis monoaminérgica basada en la deficiencia de una o más monoaminas es frecuentemente evocada para explicar la fisiopatología de la depresión. Esta hipótesis, inicialmente basada en la deficiencia de noradrenalina y serotonina (5-HT), se extiende a la dopamina. La depresión es una alteración común en la esquizofrenia y en la enfermedad de Parkinson (EP), las cuales se conocen como patologías que presentan una disfunción del sistema central de la dopamina. Más aún, existen similitudes entre los síntomas de la EP, la esquizofrenia y la depresión. Algunos síntomas de la depresión, tales como la anhedonia y la disminución de la actividad motora también se observan en la esquizofrenia. Los síntomas de la EP, tales como la lentitud psicomotora y la disminución de la motivación son comunes en los pacientes deprimidos. La evidencia bioquímica dopaminérgica en estos últimos se deriva del estudio del ácido homovanílico (AH), que es un metabolito de la dopamina. Se han encontrado gradientes reducidos de concentraciones plasmáticas veno-arteriales de AH en pacientes deprimidos. Esta probable implicación de la dopamina en la depresión fue probada por la técnica de depleción aguda de la tirosina. La tirosina es el precursor de la síntesis de dopamina y cuando se reduce su disponibilidad en voluntarios sanos, los resultados tras la aplicación de ciertas pruebas neuropsicológicas son similares a los encontrados en sujetos con depresión unipolar. Existen cuatro vías dopaminérgicas principales en el Sistema Nervioso Central (SNC): las vías mesocortical, mesolímbica, tuberoinfundibular y nigroestriatal. Los receptores de dopamina se dividen en dos subfamilias: los similares a D_1 y la subfamilia de los receptores similares a D_2 . Los primeros, al unirse a la proteína G, activan a la adenilciclasa; los segundos, al unirse a la misma proteína, inhiben a la adenilciclasa. Los receptores D_1 y D_2 son los más abundantes en el SNC. Los receptores D_2 son pre y postsinápticos, contrariamente a los D_1 y D_3 que son principalmente receptores postsinápticos.

Diversos estudios han mostrado que los receptores D_1 y D_2 están involucrados en una regulación positiva de la actividad conductual, mientras que los receptores D_3 , D_4 y D_5 son inhibitorios. También existe evidencia en cuanto al papel que juegan los receptores de 5-HT en el control de la transmisión dopaminérgica del cerebro. La estimulación serotoninérgica de la corteza prefrontal, el estriado o el núcleo *accumbens* libera potencialmente dopamina.

Hay estudios en animales y humanos que sugieren una relación entre la transmisión de dopamina en el SNC y la depresión. En pacientes deprimidos se ha observado una regulación compensatoria a la alta de la densidad de receptores D_2 en los ganglios basales/cerebelo en comparación con sujetos sanos, de acuerdo a la hipótesis de una asociación entre la depresión y una deficiencia en la transmisión de dopamina. De manera sorprendente, en pacientes deprimidos se encontró una regulación a la alta del transportador de dopamina, lo cual provoca una recaptura de dopamina más efectiva en las neuronas presinápticas. El resultado esperado era el de una regulación a la baja del transportador de dopamina en pacientes deprimidos, para compensar la deficiencia de la transmisión de dopamina. La anhedonia es un síntoma común en la depresión, y se ha propuesto que la anhedonia está asociada a una disfunción en el sistema de recompensa dopaminérgico.

Los modelos animales de depresión también sugieren una implicación de la dopamina en la fisiopatología de la depresión. Cervo y cols. demostraron que el sistema dopaminérgico

mesolímbico tiene un papel permisivo en el efecto de la desipramina, ya que el efecto de éste reducía después de la administración de sulpiride bilateralmente en el núcleo *accumbens*. Renard y cols. demostraron un efecto indirecto del sistema dopaminérgico en la actividad antidepresiva de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

La relación entre dopamina y depresión se confirmó por el hecho de que los antidepresivos actúan en el sistema dopaminérgico. Varios estudios que utilizaron modelos animales sugieren que los antidepresivos promueven la neurotransmisión en el sistema dopaminérgico mesolímbico. De manera más precisa, el tratamiento crónico con antidepresivos induce la subsensibilidad presináptica y/o supersensibilidad postsináptica del receptor de dopamina, la cual podría ser mediada por la inhibición de los efectos inducidos por la melatonina. En la corteza frontal de ratas, los antidepresivos tales como la desipramina, un potente inhibidor del transportador de noradrenalina, incrementa las concentraciones de dopamina al prevenir la recaptura de dopamina en las neuronas noradrenérgicas. La fluoxetina también incrementa la concentración extracelular de dopamina en la corteza prefrontal por el mecanismo no dependiente de serotonina.

Para entender el efecto de los antidepresivos tales como los ISRS hay que considerar los diversos elementos provenientes del estudio del mecanismo que liga a los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico. La acción indirecta de los ISRS sobre la transmisión de dopamina explica parcialmente el retardo previo a la aparición del efecto terapéutico de los ISRS. Prisco y Esposito demostraron que la fluoxetina inhibe la función dopaminérgica en el área tegmental ventral al promover los niveles sinápticos de serotonina, los cuales posiblemente actúan sobre los receptores 5-HT_{2C/2B}. La administración crónica de fluoxetina induce una tolerancia al efecto inhibitorio sobre la actividad dopaminérgica, posiblemente como una consecuencia de la regulación a la baja del receptor 5-HT_{2C/2B}. De este resultado se podría atribuir parcialmente el retardo antes de la aparición del efecto antidepresivo con fluoxetina, antes del surgimiento de tolerancia a la inhibición de la transmisión mesocorticolímbica de dopamina por la acción de la serotonina en los receptores 5-HT₂. Los receptores de adenosina A_{2A} constituyen otro blanco para la modulación de la función de dopamina y consecuentemente la obtención del efecto antidepresivo.

Otra estrategia para la obtención del efecto antidepresivo es la acción directa de drogas en el sistema dopaminérgico. Por lo tanto, la actividad antidepresiva del bupropión, que se considera como un inhibidor selectivo de la captura de dopamina, al bloquear el transportador de éste, se demostró en modelos animales de depresión. Sin embargo, este mecanismo farmacológico permanece cuestionable, ya que la ocupación de los sitios del transportador de dopamina es baja con bupropión durante el tratamiento, sugiriendo que podría haber otro mecanismo que tomara parte en el efecto antidepresivo del bupropión.

De acuerdo a la hipótesis de la deficiencia dopaminérgica en la depresión, una estrategia terapéutica la podría constituir la corrección de esta deficiencia por medio de agonistas directos de receptores de dopamina. El pramipexol, un agonista D₂/D₃, revierte efectos del estrés crónico leve. El efecto antidepresivo de los ISRS

citalopram, fluvoxamina y paroxetina se potencializa con el tratamiento previo con un agonista D₁-específico, un agonista de D₂ (bromocriptina), un agonista de D₃ y un antagonista de D₁, los cuales son compuestos aún en fase de experimentación.

De acuerdo con los resultados descritos, el bloqueo del sistema dopaminérgico por los antipsicóticos, contribuiría a la aparición de síntomas depresivos. Esta hipótesis fue confirmada por Bressan y cols. en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos. Estos autores encontraron que el grado de bloqueo del receptor estriatal de dopamina D₂, inducido por el tratamiento con antipsicóticos típicos, estaba directamente correlacionado con la presencia y severidad de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, la olanzapina tiene mayor actividad terapéutica que el haloperidol sobre los síntomas depresivos que acompañan a la esquizofrenia. Los antipsicóticos típicos tienen una actividad antagonista de 5-HT_{2C}, contrariamente a los antipsicóticos típicos. Hay varios estudios que sugieren un impacto de la actividad antagonista de 5-HT_{2C} para reforzar el efecto antidepresivo de los ISRS.

Esta revisión concluye que el sistema dopaminérgico juega un papel en la fisiopatología de la depresión y constituye un blanco potencial de los antidepresivos. Sin embargo, la estrategia terapéutica que consistiría en corregir una deficiencia de dopamina por medio de un agonista del receptor de éste, no podría ser eficiente en todas las formas de depresión.

(Mónica Patricia del Río Cabrero)

Bibliografía

DAILY E, CHENU F, RENARD C : Dopamine, depression and antidepressants. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 18: 601-607, 2004.

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.

Departamento de Publicaciones:

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

