



INSTITUTO NACIONAL
DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Información

Clínica

Volumen 16

Número 5

Mayo 2005

Fluoxetina para el tratamiento de los trastornos de ansiedad en la infancia

■ Los trastornos de ansiedad afectan hasta al 20% de la población de niños y adolescentes. El inicio de los trastornos de ansiedad en la infancia predice su presentación en la edad adulta y la de los trastornos depresivos. Estos trastornos están asociados con frecuencia a disfunción psicosocial, lo que revela la necesidad de identificación y tratamiento temprano. Los ensayos clínicos y aleatorizados han probado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (ADTC), pero por sus efectos colaterales su uso ha disminuido.

Los estudios abiertos que han utilizado la fluoxetina y otros inhibidores selectivos de serotonina (ISRS) para la ansiedad, en niños y adolescentes que no respondieron a otros tratamientos, sugieren buena respuesta y tolerancia. Existen varios estudios que proponen su eficacia, pero se necesita realizar más ensayos controlados y aleatorizados para confirmar estos hallazgos y explorar predictores de respuesta al tratamiento. El estudio reseñado tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia y tolerabilidad de la fluoxetina para el tratamiento agudo de niños y adolescentes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad por separación (TAS) y/o fobia social (FS).

Se incluyeron a 74 niños entre 7 y 17 años de edad con criterios del DSM-IV para TAG, TAS, FS, que tuvieran un nivel de disfunción significativo, que no cursaran con un trastorno depresivo mayor, que no tuvieran otro diagnóstico psiquiátrico, ni enfermedades médicas o neurológicas significativas. También, se excluyeron aquellos que hubieran estado con tratamientos adecuados con ISRS, así como los que hubieran recibido medicamentos que tuvieran una repercusión en el Sistema Nervioso Central. Se asignaron de manera aleatoria al grupo de fluoxetina o al de placebo.

Se administró la fluoxetina y el placebo por un periodo de 12 semanas. La fluoxetina se administró a una dosis de 10mg/d por una semana, y si esta dosis era tolerada, entonces se aumentaba a 20mg/d. Se valoró a los pacientes durante cada semana para identificar síntomas psiquiátricos, funcionalidad y efectos adversos. Se eliminaron del estudio a los sujetos que estuvieran tomando menos del 70% del fármaco, quienes faltaran a dos visitas consecutivas y quienes tuvieran reacciones adversas severas, así como deterioro de sus síntomas o de su funcionalidad. Al final de las doce semanas del estudio se reunieron los pacientes y sus padres con uno de los psiquiatras para abrir el código del método doble-cego.

La evaluación médica consistió en: exploración física e historia clínica y pruebas de laboratorio al inicio y final del protocolo de tratamiento. A los padres se les entrevistó sobre sus hijos utilizando una entrevista clínica estructurada para diagnóstico en la infancia (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version*). La Impresión Clínica Global (CGI) se utilizó como la principal medida de eficacia, considerando una calificación <2 en esta escala al final del protocolo de tratamiento, como buena respuesta. Además se utilizaron como evaluaciones secundarias las siguientes escalas de medición de depresión y ansiedad: la escala de evaluación pediátrica para ansiedad (PARS), el tamizaje para ansiedad y trastornos emocionales de la infancia (SCARED), el inventario de depresión infantil (CDI), la evaluación clínica global infantil (CGAS), el tamizaje de historia familiar y un formato de efectos colaterales para niños y adolescentes (SEFCA).

Para evaluar la respuesta entre los instrumentos, se realizó un análisis de balance multivariado (MANOVA). Para todas las comparaciones, los efectos del tratamiento fueron evaluados usando el método de acarreo de la última observación. La evolución de la respuesta se valoró con modelos de regresión de efectos aleatorios para variables continuas y modelos de aleatorios de regresión no lineales para datos ordinales y dicotómicos. Los efectos diferenciales se evaluaron usando la prueba Mantel-Cox log-rank. El punto final de la respuesta se valoró utilizando X^2 y prueba t pareada. Se utilizó análisis de covarianza. Los predictores de respuesta se evaluaron con modelos de regresión logística. Todos los valores se reportaron en porcentajes y promedios más menos desviación estándar, los valores de p se fijaron en 0.5.

No hubo diferencias demográficas, clínicas o antecedentes médicos familiares entre los sujetos aleatorizados para fluoxetina o placebo, excepto por la presencia del TAS (35% versus 60%; X^2

Contenido

Fluoxetina para el tratamiento de los trastornos de ansiedad en la infancia	25
Los valores humanos ante la mirada de las neurociencias	26
La química de la afectividad	27
Conferencia de desarrollo y consenso sobre medicamentos antipsicóticos, obesidad y diabetes	28
Activación del eje hipotálamo pituitario adrenal en la depresión mayor y respuesta a la fluoxetina	30

=4.39, $p=0.4$). Los resultados con o sin control para TAS mostraron resultados idénticos. Por lo tanto la información es presentada sin control para TAS. Un total de 59 sujetos (80%) completaron el protocolo. Se encontró una interacción con el tiempo ($p=0.003$) que mostró una mayor eficacia de la fluoxetina comparada con placebo. El análisis de supervivencia mostró que la fluoxetina fue superior al placebo alcanzando respuestas en el CGI < 2 ($p=0.01$). Utilizando el análisis de acarreo al final del protocolo, 61% de quienes tomaban fluoxetina y 30% con placebo tuvieron un CGI < 2 ($p=0.03$). Los pacientes con FS en el grupo de fluoxetina tuvieron mejoría clínica significativa mayor a los del grupo de placebo ($p=0.001$). Los pacientes con TAG en el grupo de fluoxetina también tuvieron mejor respuesta clínica significativa sobre el grupo de placebo ($p=0.04$).

Los modelos de regresión mostraron un efecto terapéutico con el tiempo en el análisis funcional del CGAS ($p=0.001$) favoreciendo a la fluoxetina sobre el placebo. Los pacientes con padres o hermanos con trastornos de ansiedad tendieron a presentar un CGAS < 70 al final del estudio (riesgo relativo = 3.3). Los pacientes con FS tratados con fluoxetina, tuvieron una mejor respuesta funcional significativa que los pacientes con placebo (45.5% versus 10.5%, respectivamente; $p=0.01$). Los pacientes con historia familiar de ansiedad o CGI-S > 4 al inicio, tendieron tres veces más a presentar un CGAS < 70 al final del estudio ($p=0.03$).

Durante las dos primeras semanas un mayor número en el grupo de fluoxetina presentó efectos gastrointestinales y neurológicos ($p=0.04$ y $p=0.004$, respectivamente), sin embargo al examinarlo a cualquier semana, sólo el dolor abdominal difirió entre los dos grupos (fluoxetina 44% versus placebo 22%; $p=0.04$).

(Guillermo Jonguitud)

Bibliografía

BIRMAHER B y cols: Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(4):129-176, 2003.

Los valores humanos ante la mirada de las neurociencias

■ El pasado primero de febrero, Jean-Yves Nau publicó en el diario parisino *Le Monde* la siguiente nota que en cierto modo complementa la entrevista que este periodista había hecho a Edouard Zarifian, y que el mismo cotidiano había publicado en el número correspondiente al 13 de abril del 2004. En el número 5 (mayo 2004) de este boletín INFORMACION CLINICA se presentó la traducción de esa entrevista. Ahora considero de interés incluir la de la nota que da título a esta colaboración:

En ocasión de un Coloquio internacional que se desarrolló el 24 de enero en París, los investigadores hicieron el resumen de sus progresos en la comprensión de los mecanismos cerebrales humanos. Intentan visualizar los razonamientos matemáticos o las emociones como la vergüenza y la compasión.

¿Hasta dónde irán las neurociencias en la descripción y la comprensión de la intimidad de los mecanismos cerebrales humanos? De manera paralela a los trabajos que intentan establecer las bases biológicas de la conciencia, esta disciplina en pleno desarrollo ya no teme dirigirse a los procesos neurofisiológicos implicados en los razonamientos matemáticos y en diversas emociones como la vergüenza o la compasión.

Tiene también como ambición progresar en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de diferentes aspectos de la expresión humana, ya se trate del comportamiento en sociedad, de la creatividad o de la empatía. Considera, finalmente, poder aclarar bajo una nueva luz nociones complejas como la belleza, la bondad o la verdad.

El balance de las adquisiciones y de los trabajos en curso fue objeto de un Coloquio Internacional, "Neurobiología de los valores humanos", que tuvo lugar el lunes 24 de enero, en París, por iniciativa de la Fundación Pisen y de los profesores Jean-Pierre Changeux (Institut Pasteur, Collège de France), Wolf Singer (Max Planck Institute for Brain Research, Francfort) y Antonio Damasio (University of Iowa).

Realidad biológica

En un primer tiempo, las neurociencias, nacidas de la informática asociada a los múltiples aportes de la imagenología cerebral y de la neurobiología, centraron su interés esencial en los aspectos cognoscitivos del comportamiento.

Se pensaba que el estudio de las emociones era inaccesible por ser tan subjetivas y, por ello, imposibles de cuantificar. Es precisamente este límite el que nutre las intensas oposiciones que separan a quienes sostienen de manera entusiasta este enfoque de aquellos que persisten en pensar que existe una parte subjetiva, única, de la conciencia. Una conciencia caracterizada por sus propiedades intrínsecas, su cualidad (los especialistas hablan aquí de "qualia") y que, por definición, no puede sino escapar a todo conocimiento objetivo, general y reproducible.

"*Ahora es posible establecer relaciones entre el razonamiento lógico, generalmente considerado como la forma de adaptación biológica más compleja, y los estudios de imagenología cerebral*", considera Olivier Houdé (Université Paris-V, Centre Cyceron, Caen). "*Estas relaciones plantean preguntas esenciales sobre la influencia de las emociones y el papel de los errores en el razonamiento. De este modo, la imagenología muestra cuáles son las regiones cerebrales concernidas cuando se toma conciencia de que uno se ha equivocado. Este miedo al error reactiva las redes cerebrales relacionadas sin duda, en el desarrollo del niño, con los fracasos escolares y con los castigos*".

Los organizadores del Coloquio explican que, desde un punto de vista neurobiológico, las investigaciones llevadas a cabo en varios centros especializados de Europa y de los Estados Unidos se han beneficiado de los progresos crecientes en el conocimiento del mecanismo de convergencia de las informaciones cognoscitivas y emocionales en los lóbulos prefrontales del cortex cerebral.

A partir del estudio de ciertas personas que sufren lesiones cerebrales y del registro de la actividad neuronal de primates, los investigadores logran comprender cómo los circuitos neuronales que incluyen los lóbulos prefrontales participan en la percepción de la belleza, en la empatía, en el comportamiento social, incluso en el juicio moral y en la ética. "*La plasticidad de estos circuitos constituye verosímelmente la base de la variabilidad de las reacciones emocionales de un individuo al otro y de nuestra facultad para adaptar nuestras reacciones en función de nuestra experiencia*", propone Richard Davidson (University of Wisconsin).

Por otra parte, los investigadores consideran que las perspectivas de desarrollo de su disciplina son tanto más amplias cuanto que disponen de datos más detallados sobre el comportamiento de especies de primates muy próximas al ser humano. "*Actualmente se observan en los antropoides y los monos, valores considerados largo tiempo como propiedad exclusiva de los hombres, entre los cuales están la equidad, la empatía y la reciprocidad. Estos descubrimientos permiten no solamente discernir el origen del desarrollo de estos rasgos y el*

mecanismo de esta evolución, sino también efectuar estudios experimentales relativos a la función de las neuronas espejo en el cortex del mono y sobre su papel en la empatía”.

Stanislas Dehaene (Unité 562 de l’Inserm), por su parte, se interesa en la imagenología del cerebro durante la lectura, el cálculo y el manejo de objetos matemáticos. Busca establecer el lazo entre estas actividades y la percepción de una forma de belleza intelectual nacida de una síntesis mental, no de elementos artísticos, sino geométricos, numéricos o algebraicos, que se integran en un conjunto percibido como armonioso.

Este autor subraya: *“Me intereso muy particularmente en la verdad en matemáticas. Comenzamos a ver y a comprender por qué nuestro cerebro produce verdades, por qué, como se lo preguntaba Einstein, las matemáticas se adhieren a la realidad”.* Según él se puede también pensar que las facultades de deducción, como el espíritu matemático, probablemente se desarrollaron a partir de la representación en el cerebro de numerosas especies animales, de las nociones de espacio, de tiempo y de número.

Olivier Houdé expresa: *“el paisaje dentro del cual se inscribe nuestra disciplina se modifica y los tiempos cambian. Es verdad que continuamos creando anticuerpos. Todavía no somos comprendidos por un buen número de psicólogos así como por los psicoanalistas; por lo menos aquellos que se rehúsan a aceptar esta evidencia, que es que para Freud todos los fenómenos psíquicos incluso los más inaprensibles, remiten sin más a una realidad biológica”.*

(Héctor Pérez-Rincón)

Bibliografía

Nau J-Y: Les valeurs humaines sous l’oeil des Neurosciences. *Le Monde*. 01-02-05.

La química de la afectividad

■ El mecanismo de acción de los antidepresivos, descubierto por casualidad hace casi 50 años, permaneció sin conocerse durante algún tiempo hasta que se supo posteriormente que éstos incrementaban las concentraciones extracelulares de por lo menos dos neurotransmisores en el cerebro: la serotonina (5-HT) y la noradrenalina. Estos hallazgos constituyeron la base para la hipótesis monoaminérgica de la depresión, que propone que los trastornos del afecto son causados por una deficiencia de estos compuestos y por una disfunción en sus receptores. Después se hizo evidente que dicha hipótesis en su forma original no podía explicar en forma íntegra los efectos de los antidepresivos. Por lo tanto, el enfoque de la investigación se orientó hacia el estudio de los receptores y de las señales intracelulares de la transducción molecular que son reguladas por el tratamiento antidepresivo, y a los estudios genéticos. Estas estrategias de investigación están basadas en una extensión de la hipótesis monoaminérgica: la hipótesis química de la depresión, que propone que los trastornos del estado de ánimo son causados por cambios estructurales o funcionales en moléculas particulares del cerebro, y que los antidepresivos revierten estos cambios. No obstante, diversas observaciones indican que podría haber una hipótesis alterna, la cual propone que los trastornos del estado de ánimo reflejan que hay problemas en el procesamiento de la información dentro de redes neurales particulares en el cerebro y que los antidepresivos funcionan dado que mejoran gradualmente el procesamiento de la información.

Con el descubrimiento de que tanto la imipramina como la iproniazida incrementaban las concentraciones extracelulares de

dos importantes neurotransmisores en el cerebro, al bloquear la recaptura en las terminales nerviosas o al inhibir la monoamino oxidasa, respectivamente, se propuso que la depresión podría ser ocasionada por una deficiencia de 5-HT o de noradrenalina en ciertos receptores importantes en el cerebro. El interés se enfocó en la hipótesis monoaminérgica y la industria farmacéutica se concentró durante décadas en el metabolismo de las monoaminas y desarrolló con éxito nuevos antidepresivos que proporcionan mayor seguridad, aunque tal éxito ha sido menor en cuanto a la eficacia. Los antidepresivos modernos no son más efectivos que los primeros y la terapia electroconvulsiva todavía sigue siendo el tratamiento más efectivo para la depresión.

Hay algunas observaciones que no concuerdan con lo mencionado anteriormente. Por ejemplo, la súbita eliminación del triptófano en la dieta de sujetos sanos no produce efectos en el ánimo fuera de una leve disforia; tampoco modifica sustancialmente el ánimo de los pacientes con depresión activa y sin tratamiento. Aunque los efectos de los antidepresivos en el metabolismo de las monoaminas se pueden observar poco después de su administración, generalmente se requieren varias semanas de tratamiento continuo para que se observe la respuesta antidepresiva. Esto llevó a investigar la acción a largo plazo de los antidepresivos, sobre las concentraciones de neuropéptidos, los factores de crecimiento y sus receptores y las moléculas intracelulares de señalización. Como resultado de esto, la hipótesis monoaminérgica evolucionó a lo que se llama hipótesis química o molecular de la depresión. Esta última supone que los trastornos del estado de ánimo son producidos por los cambios a largo plazo en la producción o actividad de las moléculas cerebrales y que los antidepresivos funcionan al revertir tales cambios moleculares.

Se han realizado diversas observaciones que indican que podría haber una alternativa al punto de vista químico de la depresión y a la acción de los antidepresivos. Estas observaciones han dado lugar a la hipótesis que propone que en la depresión hay problemas en la comunicación neuronal dependiente de la actividad, y que los antidepresivos actúan al mejorar el procesamiento de información en las redes neuronales afectadas. Resulta fundamental, de acuerdo con esta hipótesis, reconocer que el papel principal del sistema nervioso central (SNC) no concierne a la química sino al almacenamiento y procesamiento de la información. Aunque los neurotransmisores son cruciales para la transferencia de información entre las neuronas, la información en el cerebro se procesa mediante una compleja interacción de redes neurales. Estas redes se desarrollan por medio de interacciones con el ambiente y con la estructura neuronal, y la neurotransmisión de estas redes es constantemente refinada por medio de la plasticidad sináptica dependiente de la actividad para procesar y almacenar la información relevante de manera óptima. Por lo tanto, varios trastornos del sistema nervioso, entre los que se incluye a la depresión, pueden representar alteraciones en el procesamiento de información dependiente de actividad.

Debe quedar claro que la hipótesis química y la de las redes neurales no son excluyentes pero sí complementarias. Conforme se regula la síntesis y la liberación de importantes moléculas de señalización, los cambios en la actividad de las redes neurales producen a la vez cambios en la concentración de estas moléculas de señalización. Por lo tanto, aunque los efectos iniciales de los antidepresivos son químicos y están dirigidos en la mayoría de los casos al metabolismo de las monoaminas, los cambios adaptativos en las concentraciones de esas moléculas de señalización están estrechamente ligadas a la red neuronal y podrían ser más que la causa, la consecuencia de un procesamiento alterado de información. De acuerdo a esto, los antidepresivos inician un proceso de “auto reparación”, donde la plasticidad en las redes neurales y la neurotransmisión química cooperan de manera

indivisible y gradualmente elevan el ánimo. La evidencia que apoya la hipótesis de las redes neurales es limitada e indirecta. No existen modelos *in vitro* relevantes y ampliamente aceptados; además, los métodos para la medición de cambios en redes neurales *in vivo* se están desarrollando apenas y no se han aplicado a la investigación neurofarmacológica.

Las monoaminas, particularmente la 5-HT, tienen un papel significativo durante el desarrollo del cerebro. La eliminación genética del receptor 5-HT_{1A} produce ansiedad en ratones, pero sólo cuando el receptor estuvo ausente durante el desarrollo postnatal temprano. Además, las mutaciones de la monoamino oxidasa A producen alteraciones del comportamiento y alteran la organización de aferencias corticocorticales. Se sabe que la plasticidad en la conectividad neural en el cerebro es mayor y más extensa durante periodos postnatales críticos que en adultos y que las estructuras funcionales que se forman durante los periodos críticos permanecen relativamente estables durante la adultez. Esta información resalta el efecto de la 5-HT y del tratamiento antidepresivo en la plasticidad de las redes neurales y su liga de los efectos antidepresivos con las manipulaciones ambientales, que se sabe modula la formación de redes neurales durante el desarrollo. Estudios de imagen en pacientes con depresión han revelado disminución del volumen de la materia gris en la corteza prefrontal y el hipocampo. Los cambios morfológicos en el hipocampo se asocian con, y pueden ser precedidos por, déficits funcionales, tales como fallas de memoria. La reducción del volumen de la materia gris puede significar una disminución de la complejidad y conectividad neuronal. Hasta cierto punto, las alteraciones morfológicas pueden ser reversibles con terapia antidepresiva. Los resultados de un reciente estudio muestran que la reducción del volumen hipocámpico es particularmente común en pacientes con depresión que han sufrido traumas en la infancia, lo cual indica que el estrés severo durante un periodo del desarrollo crítico puede tener efectos duraderos en la morfología del cerebro. Estos datos apoyan la hipótesis de que los trastornos del ánimo están asociados con el compromiso del procesamiento de información en las redes neurales cruciales y que la acción antidepresiva puede resultar en una reorganización de conexiones neuronales específicas en el cerebro. Tal vez la evidencia más importante para la hipótesis de las redes neurales es la reciente observación de que los antidepresivos incrementan la producción de nuevas neuronas en el hipocampo de roedores. La neurogénesis que se produce con el tratamiento antidepresivo se correlaciona con los efectos producidos por los antidepresivos en el comportamiento. La generación de nuevas neuronas induce a su vez una diferenciación a través del tiempo y éstas sólo son suficientemente maduras hasta varias semanas después del nacimiento para participar en el procesamiento de la información. En el hipocampo de roedores que han recibido tratamiento antidepresivo, la neurogénesis se incrementa de manera simultánea a la de la apoptosis, lo cual indica que los antidepresivos incrementan el recambio neuronal, y no tanto la neurogénesis *per se*.

Un posible mecanismo por el cual los antidepresivos pueden promover la plasticidad de las conexiones neuronales en el hipocampo y la corteza cerebral, es la activación de señales con neurotrofinas. El factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) ha sido propuesto como un factor crucial en la selección y estabilización de contactos sinápticos activos. Tanto los antidepresivos como la terapia electroconvulsiva incrementan la expresión y las señales del FNDC en el hipocampo y la corteza. Congruentemente con la importancia de éste en los efectos de los antidepresivos, los roedores transgénicos con expresión reducida del FNDC no muestran la respuesta característica del comportamiento después de la administración de antidepresivos, lo cual indica que la señal tiene que ser suficiente y es necesaria para el

efecto antidepresivo normal. Hay observaciones que hacen parecer incompatible esta hipótesis. Aunque como ya se mencionó, la depleción de triptófano no tiene influencia en el ánimo de voluntarios sanos ni de pacientes con depresión no tratados; produce una rápida recaída de los síntomas depresivos en pacientes tratados recientemente con antidepresivos selectivos de serotonina. Además, existe una variación circadiana en el ánimo, y la privación del sueño mejora temporalmente el ánimo de los pacientes con depresión. Los efectos rápidos en el ánimo son difíciles de correlacionar con un cambio gradual en la estructura de las redes neurales elevadoras del estado de ánimo. La consideración de que los trastornos del ánimo representan problemas del procesamiento de información en el cerebro tiene diversas e importantes implicaciones. La hipótesis de las redes neurales enfatiza la importancia de la información ambiental en el proceso de selección de neuronas y sinapsis dependiente de actividad; predice que la recuperación no sería posible sólo con el tratamiento farmacológico, pero que el estímulo externo, tal como la comunicación social, sería un requisito para proveer una entrada de información ambiental para la selección de conexiones apropiadas. Finalmente, los efectos de los antidepresivos en la plasticidad cerebral pueden explicar por qué son efectivos para muchos trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de la conducta alimentaria, dolor crónico y tinitus.

(Mónica Patricia del Río Cabrero)

Bibliografía

CASTREN E: Is mood chemistry? *Nature Reviews Neuroscience*, 6: 241–245, 2005.

Conferencia de desarrollo y consenso sobre medicamentos antipsicóticos, obesidad y diabetes

■ Los antipsicóticos son un componente importante en el tratamiento de muchas patologías psiquiátricas. La introducción relativamente reciente de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) ha demostrado tener beneficios notables con respecto a su contraparte, los antipsicóticos de primera generación (APG); pero al mismo tiempo se ha observado una marcada asociación con el aumento de peso, la propensión a la diabetes y un perfil de lípidos aterogénico, lo cual podría tener un impacto significativo en el desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

Para obtener una mejor comprensión de esta relación, un grupo de expertos pertenecientes a las principales asociaciones médicas norteamericanas acordó en una conferencia para el desarrollo de un consenso, sobre los siguientes temas:

1. ¿Cuál es el uso actual de los medicamentos antipsicóticos?

Este grupo de medicamentos puede significar la diferencia entre vivir una vida comunitaria comprometida y de realización personal, o la discapacidad severa. El esfuerzo para encontrar medicamentos más efectivos, principalmente sobre los síntomas negativos, afectivos y cognitivos de la esquizofrenia llevó al desarrollo de los ASG. En general estos medicamentos se toleran mejor y son más efectivos; actualmente los trastornos con

mayores probabilidades de ser tratados con estos medicamentos incluyen los de tipo esquizofrénico, el trastorno bipolar, la demencia, la depresión psicótica, el autismo, los trastornos del desarrollo, y en menor grado, padecimientos como el delirium, la conducta agresiva, los trastornos de la personalidad y el trastorno por estrés postraumático.

2. *¿Cuál es la prevalencia de la obesidad, la pre diabetes y la diabetes tipo 2 en la población que utiliza los ASG?*

La prevalencia tanto de diabetes como de obesidad entre los individuos con esquizofrenia y trastornos afectivos, es de 1.5 a 2.0 veces más elevada que en la población general. La conducta sedentaria podría contribuir en parte al incremento en la prevalencia, pero no está del todo claro si las condiciones psiquiátricas por sí mismas, independientemente de otros factores de riesgo conocidos, contribuyen a esto. En una cohorte de pacientes con esquizofrenia no tratados, el contenido de la grasa visceral era tres veces mayor que en los sujetos control (comparables por IMC y edad).

Otro estudio que incluía a pacientes con un primer episodio psicótico mostró una prevalencia mayor de alteraciones en las concentraciones de glucosa en ayunas, insulina y cortisol que en los sujetos control.

3. *¿Cuál es la relación entre el uso de estos medicamentos y la incidencia de la obesidad o de la diabetes?*

El reconocimiento de que existe una asociación entre los ASG y la diabetes se derivó primero de los informes de casos que documentaban descompensación diabética aguda severa que incluía cetoacidosis.

El riesgo relativo de mortalidad por enfermedad cardiovascular es significativamente mayor en personas con trastornos psiquiátricos que en la población general.

Los ASG pueden ocasionar incremento de peso rápido en los primeros meses de terapia, aumento que no alcanza una meseta sino hasta después de un año; la mayor parte del mismo se da por la grasa. Los mecanismos responsables de este efecto son desconocidos; el hambre y la saciedad pueden verse alterados en las personas que toman ASG (afinidad a receptores de serotonina, norepinefrina, dopamina e histamina). También se ha discutido el efecto directo de estos medicamentos sobre la función de las células beta y la acción de la insulina en el hígado y el tejido muscular. Numerosos informes de casos han documentado el inicio o la exacerbación de la diabetes. Se han documentado datos en grandes estudios de cohorte retrospectivos que estiman la prevalencia de la diabetes (en pacientes que utilizan ASG), los cuales demuestran consistentemente un aumento de riesgo de diabetes en pacientes tratados con clozapina u olanzapina, mientras que para los pacientes tratados con risperidona y quetiapina el riesgo es menos claro. La resistencia a la insulina inducida por fármacos puede presentarse en relación con el incremento de peso, el cambio en la distribución de la grasa corporal o un efecto directo sobre los tejidos blanco. Los pacientes tratados con olanzapina o clozapina presentan niveles de insulina en ayuno y postprandial más altos que los de los pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación (APG), aun después de ajustar el peso corporal. Estos dos fármacos también se encuentran asociados con los más altos incrementos en el colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, aunados a la disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad. El aripiprazol y la ziprasidona no parecen estar asociados, mientras que la quetiapina y la risperidona parecen tener efectos intermedios.

4. *Dados los riesgos mencionados ¿cómo se debe vigilar a los pacientes cuando se busca detectar el desarrollo de aumento del peso significativo, la dislipidemia y la diabetes y cómo se les debe de tratar?*

Los clínicos que prescriben ASG para pacientes con enfermedades psiquiátricas deben tener la capacidad de determinar los siguientes parámetros en una medición basal:

- Antecedentes personales y familiares de obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión o enfermedad cardiovascular.
- Peso, talla e índice de masa corporal (IMC)
- Circunferencia de la cintura.
- Tensión arterial.
- Glucosa en ayuno.
- Perfil de lípidos en ayuno.

Estas valoraciones pueden determinar si un paciente acusa sobrepeso (IMC 25 a 29.2) u obesidad (IMC mayor a 30), o si sufre de prediabetes (glucosa plasmática en ayuno de 100 a 125 mg/ dl) o diabetes (glucosa plasmática en ayuno mayor de 126 mg/ dl), de hipertensión o dislipidemia.

El panel recomienda que se de asesoría sobre nutrición y actividad física a todos los pacientes que presenten sobrepeso u obesidad.

Vigilancia de seguimiento. El peso del paciente debe de valorarse a la 4^a, 8^a y 12^a semanas después del inicio del tratamiento o del cambio de terapia con ASG y cada tres meses de ahí en adelante, en el momento de hacer las visitas de rutina. Si el paciente aumenta más de 5% de su peso original en cualquier momento de la terapia se debe considerar un cambio; en tal situación el panel recomienda el ajuste de dosis cruzado. Los niveles de glucosa plasmática en ayunas, los lípidos y la tensión arterial deben valorarse tres meses después del inicio de los medicamentos. De ahí en adelante los valores de tensión arterial y de glucosa plasmática deben obtenerse anualmente o más frecuentemente en aquéllos casos con riesgos basales mayores. Se requiere dar atención o consulta inmediata para los pacientes con hiperglucemia severa o sintomática (niveles de glucosa mayores o iguales a 300 mg/ dl), hipoglucemia sintomática o niveles de glucosa menores a 60 mg/dl, aun en ausencia de síntomas.

5. *¿Qué investigaciones son necesarias para comprender mejor la relación entre estos medicamentos y el aumento importante de peso, la dislipidemia y la diabetes?*

Los estudios comparativos entre los ASG son limitados por sus periodos de duración corta, por fallas en el control de un posible sesgo en la secuencia de tratamiento en los estudios de cambio de medicamento y por no usar dosis clínicamente equivalentes. Estos estudios deberían en primera instancia ser aleatorizados, controlados e incluir a pacientes que nunca hubieran usado estos medicamentos; y que hubieran recibido un diagnóstico en términos de sus factores de riesgo basales, para diabetes, obesidad y trastornos de lípidos. Los estudios de investigación futuros deben enfocarse en los siguientes aspectos:

- Evaluación de la función neuroendocrina y de las anomalías del metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Además, se deberá examinar su relación con las alteraciones en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y hepáticos.
- Identificación de factores basales y de tratamiento temprano con fines predictivos para la ocurrencia tardía de anomalías en el peso corporal y de trastornos del metabolismo de la glucosa y de los lípidos durante el tratamiento con estos fármacos (estudios prospectivos grandes).
- Estudios adicionales para identificar las características basales que nos permitan prevenir complicaciones agudas y fatales (cetoacidosis diabética, pancreatitis).
- Alteraciones en la ingesta y consumo de energía, para determinar si los cambios se deben a la acción de los ASG en el Sistema Nervioso Central o en los tejidos periféricos.

- Marcadores de susceptibilidad genética (alelos de receptores 5-HT2C y de H1).

(Raúl Escamilla)

Bibliografía

American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the study of obesity. *Diabetes Care*, 27(2):596 – 603, 2004.

Activación del eje hipotálamo pituitario adrenal en la depresión mayor y respuesta a la fluoxetina

■ Hace ya tiempo que se ha identificado una alteración del eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA) en los pacientes con depresión mayor (DM). Entre los fenómenos patofisiológicos que intervienen en éste se mencionan tanto el incremento del factor liberador de la corticotropina (FLC) como la disminución de la sensibilidad a la retroalimentación negativa del eje. Hay una respuesta aplanada de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) al FLC exógeno así como en incremento de este último en el líquido cefalorraquídeo de los individuos deprimidos, y también hay una disminución de los receptores FLC en la corteza frontal y un incremento del ARNm en el núcleo paraventricular (NP) del tejido *postmortem*, en este mismo tipo de enfermos. Se postula que la alteración del eje HPA ocurre sólo en un subgrupo de pacientes con DM, particularmente en el subtipo melancólico. Se ha sugerido al eje HPA como un blanco para la acción de los antidepresivos (AD). Existe evidencia de que los AD tricíclicos e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) pueden regular directamente el número y la función de los receptores de glucocorticoides (RG); por el contrario, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) no afectan ni al número ni a la función de éstos. Algunos datos sugieren que la fluoxetina regula el ARNm del FLC en el NP, pero en condiciones de estrés este efecto se pierde. Los autores del trabajo que se reseña, examinaron la respuesta pretratamiento a la metirapona en 20 mujeres durante un episodio de DM, las que posteriormente recibieron tratamiento con fluoxetina. Se hipotetizó que quienes respondieran mostrarían menor evidencia de alteración del eje HPA en comparación con las no respondedoras. La metirapona actúa bloqueando el último paso de la síntesis de cortisol, y se produce el precursor 11-deoxicortisol. Para los criterios de inclusión se requería contar con mujeres premenopáusicas con DM y con una calificación mínima de 20 puntos en la Escala de depresión de Hamilton. Como controles se reclutaron 21 mujeres sin trastorno mental; ambos grupos fueron evaluados en fases fortuitas del ciclo menstrual. Todas las participantes recibieron una dosis de metirapona (750 mg IV) a las 16:00 y a las 19:30 hrs y se les tomaron muestras de sangre cada 30 minutos para medir el ACTH, cortisol y el 11-deoxicortisol. Todas recibieron después fluoxetina de 20 mg/d incrementando la dosis a 40 mg/d si no había respuesta, a la cuarta semana. El análisis de los datos se

realizó con medidas repetidas ANOVA, tomando en cuenta los valores de la ACTH como variables dependientes. El análisis inicial comparó a las mujeres deprimidas contra las normales, mientras que el segundo análisis comparó a estas últimas con las respondedoras y las no respondedoras, para comparar finalmente a las respondedoras con las no respondedoras. Las deprimidas presentaron niveles de ACTH incrementados durante la administración de metirapona ($p=0.05$). La metirapona fue igualmente efectiva en el bloqueo de cortisol en ambos grupos ($p=0.236$). La cantidad de 11-deoxicortisol fue mayor en las pacientes deprimidas, pero no tuvo significancia estadística ($p=0.16$). Ocho pacientes cumplieron criterios para respondedoras y 12 para no respondedoras. En estas últimas se observó una mayor activación de ACTH durante la administración de metirapona, al comparlas con el grupo control ($p=0.027$). En contraste, las respondedoras tuvieron una respuesta de ACTH a la metirapona similar a las controles ($p=0.35$), y la respuesta de ACTH a la metirapona no difirió entre respondedoras y no respondedoras ($p=0.38$). Los datos obtenidos confirman que la metirapona incrementa la activación del eje HPA en horario vespertino en pacientes con DM. El efecto se observó en el grupo, en lugar de en la interacción de grupo y tiempo. Este estudio sugiere una posible asociación entre las anomalías del eje HPA y la respuesta a los ISRS; los sujetos con activación del eje HPA basal mostraron una respuesta más pobre con seis semanas de tratamiento con fluoxetina. Los resultados concuerdan con la información demostrada en estudios previos respecto a que los ISRS no revierten las anomalías del eje HPA en animales estresados crónicamente y a que los no respondedores con alteraciones del eje HPA deberían ser tratados con agentes que corrigen el eje HPA. Podría ser necesario corregir las anomalías de este eje para lograr una respuesta óptima al tratamiento.

(Mónica Patricia del Río Cabrero)

Bibliografía

YOUNG E y cols: HPA axis activation in major depression and response to fluoxetine: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 29 (9): 1198-1204, 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.

