



## Uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en pacientes con diversas enfermedades orgánicas

■ Cada vez es más frecuente que el clínico tenga que tratar trastornos afectivos en individuos con otro tipo de enfermedades en comorbilidad. Esto implica la valoración, con detenimiento, de los riesgos y los beneficios de iniciar un tratamiento con antidepresivos. Un estudio clínico llevado a cabo en Canadá, examinó la eficacia del citalopram en una dosis promedio de 20 a 40 mg al día, la utilización de terapia interpersonal o bien la combinación de ambos en 284 pacientes con depresión mayor, con una enfermedad coronaria no aguda establecida. Se incluyó además un grupo que recibió placebo. El citalopram produjo de manera significativa una mayor tasa de respuesta (53% vs 40%) y de remisión (36% vs 22%), que el placebo. Mientras que la psicoterapia interpersonal, sola o en combinación, no fue superior a la respuesta obtenida con el placebo. La respuesta al citalopram fue mejor en los pacientes con antecedentes de episodios previos, que en los que presentaban depresión por primera vez. El fármaco fue bien tolerado y los efectos colaterales fueron mínimos.

En otro estudio de cohorte que tuvo una duración de 5 años, un grupo de investigadores determinaron la incidencia de fracturas óseas en un grupo de población abierta que incluyó a más de 5000 sujetos mayores de 50 años. El riesgo de "fracturas de fragilidad" (fracturas causadas por traumatismos leves) se asoció significativamente al uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS). Dicha asociación se mantuvo aun después de hacer los ajustes, para diversas covariables tales como la edad, comorbilidades y el efecto acumulado del uso de estrógenos. Aquellos sujetos que refirieron usar ISRS en la evaluación basal y que continuaban utilizándolos 5 años después, tuvieron una incidencia mayor de fracturas de fragilidad, al compararlos con quienes no los recibían. El uso de estos antidepresivos se asoció a una densidad ósea basal baja en

la cadera y antecedentes de caídas, pero estos factores no tuvieron una participación directa para explicar el incremento del riesgo de fracturas.

Los resultados de estos estudios ponen en evidencia la necesidad de los clínicos de evaluar los riesgos y beneficios de los tratamientos antidepresivos. En el primer estudio fue claro que sólo el citalopram fue efectivo para el tratamiento de los enfermos cardiopatas deprimidos. Si bien la psicoterapia interpersonal no generó efectos positivos, es necesario considerar que estos sujetos, por su condición de enfermedad orgánica, pudieron haber tenido más dificultades para enfrentar las demandas afectivas que este tipo de manejo psicoterapéutico implica. Por lo tanto no se puede descartar que otro tipo de psicoterapias sí puedan ser efectivas.

En cuanto al segundo estudio, el seguimiento por un largo periodo de tiempo y la amplitud de la muestra de pacien-

## Contenido

<b>Uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en pacientes con diversas enfermedades orgánicas</b>	<b>25</b>
<b>Citocinas y transportador de serotonina en pacientes con depresión mayor</b>	<b>26</b>
<b>Probable mecanismo para explicar las alteraciones metabólicas producidas por antipsicóticos</b>	<b>27</b>
<b>Las bases neurobiológicas de la conducta social</b>	<b>27</b>
<b>Venlafaxina en la depresión bipolar: riesgos y beneficios</b>	<b>28</b>
<b>Disfunción sexual en los pacientes esquizofrénicos</b>	<b>29</b>
<b>Tratamiento farmacológico para el tabaquismo</b>	<b>30</b>

tes, le dan un gran impacto. Sin embargo, hay que tomar en consideración que otros factores, además del efecto de los ISRS sobre la densidad ósea, pudieron haber contribuido a la relación.

(Margarita Horta Carrillo)

### Bibliografía

LESPEANCE F, FRASURE-SMITH N, KOSZYCKI D y cols.: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*, 297: 367-79, 2007.

RICHARDS JB, PAPAIOANNON A, ADACHI JD y cols.: Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*, 167: 188-194, 2007.

## Citocinas y transportador de serotonina en pacientes con depresión mayor

■ Muchos estudios han demostrado que la depresión mayor (DM) ocurre debido a alteraciones en el funcionamiento de neurotransmisores así como en la función inmunológica y endocrina. Se ha encontrado una asociación significativa entre DM y respuesta inmune disminuida, en contraste con el hallazgo del aumento de las concentraciones de las proteínas de fase aguda. Sin embargo, los estudios con estos parámetros inmunológicos generan controversia. El transportador de serotonina (5-HTT) puede jugar un papel en la terminación de la neurotransmisión serotoninérgica a través de la recaptura de serotonina (5-HT) en las neuronas presinápticas, y representa uno de los sitios de acción inicial para los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

Se ha reportado que las citocinas modulan la expresión del RNAm de 5-HTT *in vitro*. No obstante la relación directa entre citocinas y 5-HTT en pacientes con DM no está clara. El objetivo de este estudio fue comparar las diferencias en la expresión del RNAm del 5-HTT y citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), a través de la reacción en cadena polimerasa transcriptasa reversa (PCR) de células mononucleares en sangre periférica (PBMC) en pacientes con DM y controles sanos. Además, lo anterior se determinó en un grupo de pacientes, antes y después del tratamiento, para precisar si estos parámetros actúan como marcadores biológicos de la DM.

Se reclutaron 20 pacientes con DM de la consulta externa de psiquiatría de un hospital universitario y 22 controles sanos. Toda la información de los participantes fue desconocida para los psiquiatras, quienes entrevistaron al total de los participantes con el propósito de recabar datos sociodemográficos y realizar una evaluación, incluyendo el diagnóstico psiquiátrico de acuerdo a los criterios del DSM-IV. Para evaluar la severidad de los síntomas, se utilizó la Escala de Depresión de Hamilton (EDH) y adicionalmente, los criterios de inclusión estimaron: 1) ausencia de historia

previa de otro trastorno físico mayor determinado por historia, evaluación médica y exámenes de laboratorio; 2) no presentar resfriado común, influenza o cualquier otro proceso inflamatorio tres meses previos al momento del reclutamiento; 3) no tener historia de esquizofrenia, manía u otro trastorno psiquiátrico mayor.

Se extrajeron 20 mililitros de sangre venosa de cada sujeto para obtener el RNAm inicial. El análisis en la expresión del RNAm fue repetida tres meses después del seguimiento en los pacientes con depresión. La cuenta de células mononucleares en sangre periférica fue obtenida por sedimentación de Ficoll Paque. El aislamiento del RNA de PBMC (5X10<sup>6</sup>) fue realizado mediante el uso de Trizol. La hebra de cDNAs fue sintetizada de 5 mcg de RNA total, con el uso de 25 unidades de virus reversa transcriptasa de leucemia murina y 6 mcg/ml de oligoprimers (Promega) a 37°C durante dos horas. Para el análisis estadístico se utilizaron los promedios, desviaciones estandar y porcentajes. Se aplicaron los siguientes estadísticos: prueba t Student, prueba t pareada, chi cuadrada, correlación de Pearson y por último prueba de Wilcoxon y correlación de Spearman. Todos los sujetos deprimidos completaron los tres meses de tratamiento, pero sólo ocho de ellos autorizaron la obtención de sangre venosa al completar los tres meses de seguimiento. Estos pacientes fueron referidos como el grupo de seguimiento. Los otros 12 pacientes de los que no se obtuvo muestra sanguínea en los tres meses de seguimiento fueron referidos como grupo perdido para el seguimiento.

Entre los resultados se encontró mayor expresión del RNAm de cuatro citocinas en los 20 pacientes con DM, comparados con los 22 controles sanos: IL-1- $\beta$  (p=0.0113), IL-6 (p=0.0017), IFN- $\gamma$  (p=0.0047) y TNF- $\alpha$  (p=0.0020). Después de tres meses de tratamiento con fluoxetina, se reanalizó la expresión del RNAm en el seguimiento de ocho pacientes. Los niveles de expresión del RNAm de IFN- $\gamma$  disminuyeron considerablemente (p=0.0132) después del tratamiento con fluoxetina, pero no se observaron diferencias significativas en los niveles de expresión de IL- $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . Al comparar las variaciones entre el grupo de pacientes después del tratamiento con los controles sanos, los resultados indicaron que los niveles en la expresión del RNAm de las cuatro citocinas en el grupo de seguimiento permanecieron elevadas en comparación con los controles sanos: IL-1- $\beta$  (p=0.0196), IL-6 (p=0.0068), IFN- $\gamma$  (p=0.0007) y TNF- $\alpha$  (p=0.0290). La expresión del RNAm de 5-HTT fue significativamente mayor en los pacientes deprimidos (p<0.0001). Los niveles de expresión del RNAm de 5-HTT en el grupo de seguimiento se redujeron después del tratamiento (p=0.0134), pero sin mostrar niveles similares al grupo de los controles sanos (p=0.0018). La correlación de Pearson entre la expresión del RNAm de 5-HTT y cada citocina mostró una correlación positiva, IL-1- $\beta$  (r=0.47, p=0.002), IL-6 (r=0.63 p<0.001), IFN- $\gamma$  (r=0.64, p<0.001), TNF- $\alpha$  (r=0.53, p<0.001).

Muchos artículos de revisión mencionan que las citocinas tienen la habilidad de inducir resistencia a los glucocorticoides, lo que lleva a una activación del eje hipotálamo- hipófisis-adrenérgico y suprime la retroalimentación negativa glucocorticoide sobre la descarga de hormona li-

beradora de corticotropina. Así mismo, algunos estudios han demostrado que las citocinas regulan a la baja la síntesis de 5-HT por disminución en la biodisponibilidad de su precursor triptófano (TRP) a través de la activación de la enzima indoleamina -2,3, dioxigenasa (IDO), metabolizadora de TRP.

Los incrementos mayores en los niveles plasmáticos de IFN- $\gamma$  en pacientes deprimidos, se acompañaban de una disminución en plasma de disponibilidad de triptófano, condición que se ha considerado como un factor gatillo de los estados depresivos, como ocurre en los pacientes con hepatitis crónica que han recibido terapia con IFN- $\alpha$  y pacientes con cáncer que han recibido terapia con citocinas.

Se pensó que la interacción serotonina-citocina a través de la IDO posiblemente explicaba la hipótesis neuro-degenerativa de la depresión. El presente estudio agrega las publicaciones previas, información sobre una alta expresión del RNAm de citocinas, una elevada expresión del 5-HTT en linfocitos que ya se había reportado en pacientes deprimidos; una correlación positiva del transportador de serotonina para cada citocina en pacientes deprimidos y controles sanos. Este estudio sugiere que los niveles de citocinas y 5-HTT pueden representar un mecanismo modulador que comunica la respuesta inmunológica con el Sistema Nervioso Central en la patogénesis de la depresión.

(Patricia Zavaleta Ramírez, Danelia Mendieta Cabrera, Lenin Pavón Romero)

### Bibliografía

TSAO CW, LIN YS, CHEN CC y cols.: Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30: 899-905, 2006.

## Probable mecanismo para explicar las alteraciones metabólicas producidas por antipsicóticos

■ La utilización de algunos antipsicóticos atípicos (AA) o de segunda generación, se ha asociado al desarrollo de una excesiva ganancia de peso corporal y de enfermedades como la diabetes *mellitus*, sin que se conozca con precisión el mecanismo causal involucrado.

En este trabajo, por medio de un estudio efectuado en cultivos celulares, los autores pusieron a prueba la hipótesis de que los AA producen una serie de efectos celulares directos que modifican la actividad de la insulina y de sus sustratos metabólicos en los adipocitos. Para ello utilizaron dos modelos de cultivos que incluían el cultivo de adipocitos tipo 3T3-L1 y cultivos primarios de adipocitos de rata. En estos modelos celulares *in vitro* se pusieron a prueba los efectos de los siguientes AA: risperidona (RISP), clozapina (CLZ), olanzapina (OLZ) y quetiapina (QUE).

Se utilizaron además como controles los antipsicóticos convencionales butirofenona (BUT) y trifluoperazina (TFP). Las dosis aplicadas fueron dentro de un rango muy amplio (desde 1  $\mu$ M hasta 500  $\mu$ M).

Los efectos de estos antipsicóticos sobre las tasas de transporte de glucosa basal y estimulada con insulina, se identificaron en las células a las tres horas, 15 horas y tres días después de ser administrados. Tanto la CLZ como la OLZ (pero no la RISP) en rangos bajos de dosis (hasta 5  $\mu$ M), provocaron una reducción significativa en la tasa máxima del transporte de glucosa estimulado con insulina, aproximada a 40% en las células 3T3-L1. Por otra parte, el uso de la CLZ y la RISP indujo una reducción de las tasas de transporte de glucosa estimulada por insulina, en un rango variable entre 50% y 70%, en cultivos primarios de adipocitos de rata. En cambio, el uso de los antipsicóticos convencionales BUT y TFP no afectó en absoluto el transporte de la glucosa. Por lo que respecta al metabolismo intracelular de la glucosa, tanto los AA (OLZ, QUE y RISP) como los convencionales (BUT y TFP) incrementaron las tasas de oxidación de la glucosa basal y la glucosa inducida por insulina. Las tasas de lipogénesis se incrementaron con la CLZ, la OLZ, la QUE y la BUT. Finalmente, las tasas de lipólisis en respuesta al isoproterenol, mostraron reducción mediante la aplicación de los AA (CLZ, OLZ, QUE y RISP), pero no resultó igual con la BUT ni con la TFP.

Estos estudios experimentales demuestran que los antipsicóticos, por medio de efectos celulares directos sobre los adipocitos, afectan de manera distinta la actividad de la insulina y el metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, sólo los AA fueron capaces de afectar al sistema del transporte de la glucosa mediado por la insulina y afectar a la lipólisis en los adipocitos. De esta forma, los AA inducen de manera directa un efecto de resistencia a la insulina y afectan la lipogénesis y la lipólisis. Estas alteraciones dan por consiguiente una acumulación progresiva de lípidos en los adipocitos y su consecuente incremento de tamaño. Estos efectos explican al menos parcialmente, los fenómenos de incremento de peso y de desarrollo de diabetes *mellitus* en algunos pacientes que reciben AA. No obstante, no descartan la posible participación de otros mecanismos.

(Rafael López Sánchez)

### Bibliografía

VESTRIHS, MAIANU L, MOELLER DR, GARVEY WT: Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacol*, 32: 765-772, 2007.

## Las bases neurobiológicas de la conducta social

■ No se pueden dividir los factores que en conjunto determinan la compleja conducta humana. Es necesario integrar los conocimientos provenientes tanto de las ciencias

psicosociales como de los que se originan en la investigación biológica. En este último campo, resulta interesante encontrar cómo los hallazgos neurobiológicos efectuados en modelos de experimentación animal, pueden generar información al trasladarlos teóricamente a lo que pudiese suceder en el humano.

En un artículo, recientemente publicado, se estudió la participación de una glicoproteína transmembranal: la CD38, en la regulación de la conducta social mediada por la oxitocina en ratones. La CD38 ya se había identificado en muchas células del sistema inmune y si bien, de igual forma se expresa en las neuronas, hasta hace poco no se conocía lo suficiente sobre su papel. Al eliminar (por medio del procedimiento conocido en genética como de *knock-out*) el gen codificador de la CD38 en un grupo de animales (CD38<sup>-/-</sup>), los investigadores observaron que las hembras mostraban una conducta maternal alterada y una reducción de la memoria social, semejante a lo observado en estudios previos en ratones a los que se les eliminó el gen codificador de la oxitocina y de su receptor. Al indagar sobre una posible relación entre la CD38 y la oxitocina, se encontró que al compararlos con ratones intactos, los CD38<sup>-/-</sup> presentaban niveles reducidos de oxitocina en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) y niveles elevados en el hipotálamo y la pituitaria. Incluso, en la zona de contacto neurovascular hipofisaria de los ratones CD38<sup>-/-</sup> se halló un número elevado de vesículas densas conteniendo oxitocina. Esto indicó que si bien la hormona se producía y almacenaba en esta cepa de ratones, por alguna razón no se liberaba. Por otra parte, se comprobó que si se les administraba oxitocina a los CD38<sup>-/-</sup>, se restauraba la conducta normal de los animales.

Posteriormente los investigadores infundieron un virus acarreador del gen CD38 humano en el tercer ventrículo de los ratones CD38<sup>-/-</sup>. Esta maniobra experimental dio por resultado una normalización de los niveles de oxitocina tanto en plasma como en LCR. También se observó la presencia de una normalización de la memoria social, lo que indicó que los mecanismos subyacentes a este tipo de conducta requieren de la secreción de oxitocina dependiente de CD38.

La siguiente pregunta que se hicieron los investigadores, fue conocer cómo la CD38 regulaba la secreción de oxitocina. Se sabe que esta glicoproteína cataliza la generación extracelular de la ribosa del ADP cíclico (RADPc) y la transporta a través de la membrana celular, donde subsecuentemente moviliza el calcio de los depósitos intracelulares. El proceso de señalización dependiente del calcio es necesario para la secreción de oxitocina, si bien los mecanismos precisos por los que esto sucede se desconocen.

Encontraron que en los ratones CD38<sup>-/-</sup> la RADPc no pudo estimular la liberación de oxitocina de las terminales nerviosas de la pituitaria, estado que se revirtió al tratar previamente a las terminales nerviosas con digitonina para hacerlas permeables. Además, hallaron que los incrementos en el calcio intracelular inducidos por la despolarización eran menores en las terminales nerviosas de la pituitaria de los ratones CD38<sup>-/-</sup>, lo que indicó que la movilización del calcio intracelular era en esta cepa menos eficiente

que en las cepas intactas. Finalmente, en comparación con los ratones intactos, encontraron una reducción de la secreción de oxitocina dependiente de calcio en respuesta a la despolarización en las neuronas hipotalámicas y en los axones terminales de los ratones CD38<sup>-/-</sup>. En conjunto estos datos mostraron que la función dual de la CD38 (como transportador y como enzima) es necesaria para la liberación normal de oxitocina dependiente de calcio.

Indudablemente la conducta social humana es mucho más compleja de lo que se puede estudiar experimentalmente en roedores. No obstante, ciertos mecanismos biológicos primarios pudiesen ser semejantes y actuar como fundamentos básicos sobre los que inciden otra serie de factores que se sobreponen.

Hay muchos ejemplos de cómo la investigación básica ha generado ideas que permiten comprender mejor las bases biológicas de la conducta humana. Por otra parte, un modelo humano necesario, que permite comprobar todos estos conceptos, corresponde a las condiciones patológicas. Es posible por consiguiente, que ciertas anomalías como las que este estudio pone en evidencia, puedan estar presentes en las alteraciones fisiopatológicas de algunas enfermedades en las que la conducta social se afecta, como sería el caso del autismo, entre muchas otras más.

(Carlos Berlanga)

### **Bibliografía**

JIN D, LIU HX, HIRAI H y cols.: CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature*, 446(7131):41-45, 2007.

## **Venlafaxina en la depresión bipolar: riesgos y beneficios**

■ Está claramente documentado que los enfermos bipolares presentan, a lo largo de la vida, más episodios depresivos que maníacos o hipomaniacos. Si bien la problemática médica y familiar es más impactante en los estados de manía, los enfermos en etapas depresivas manifiestan una severa afectación y malestar que muchas veces incluyen la ideación y conducta suicida. Sin embargo, la preocupación de muchos clínicos radica en el riesgo que implica dar a los pacientes bipolares tratamiento con antidepresivos y precipitar con ello un viraje a manía o a los ciclos rápidos de la enfermedad. De acuerdo a la información acumulada en el curso de los últimos años, parece que los antidepresivos difieren entre sí por su capacidad para inducir estos cambios de polaridad afectiva. Por ejemplo, hay datos que determinan que el tricíclico desimipramina genera virajes a manía con una probabilidad tres veces mayor que el bupropion. Hay también información que implica a los tricíclicos en general, como los antidepresivos de mayor riesgo en este sentido. Por otra parte la venlafaxina, un antidepresivo de mecanismo doble, también se ha identificado como un fármaco que comparativamente

te tiene mayor riesgo de inducir estados de manía. Esto ha llevado a postular que posiblemente los antidepresivos con actividad noradrenérgica, son los que más riesgo tienen de causar manía, si se les compara con el posible riesgo de los antidepresivos sin actividad sobre la noradrenalina.

Con el fin de comprobar este postulado, un grupo de investigadores llevó a cabo un estudio clínico de 10 semanas de duración en pacientes deprimidos bipolares no hospitalizados. A todos se les mantuvo el tratamiento con el estabilizador que ya venían recibiendo y se les asignó de manera aleatoria a alguna de las siguientes alternativas: 1) bupropion (hasta 450 mg /día), 2) sertralina (hasta 200 mg/día), 3) venlafaxina (hasta 375 mg/día). Las dosis fueron ajustadas de acuerdo a las respuestas observadas.

En términos generales casi 75% de los pacientes tenía un trastorno bipolar tipo I, mientras el resto tuvo un tipo II. El grado de respuesta y remisión lograda fue indistinguible entre los tres antidepresivos administrados. Sin embargo, el viraje a manía fue tres veces mayor con la venlafaxina que con los otros dos. Se detectó viraje a manía o hipomanía en 10% de los sujetos que recibieron bupropion, 9% de quienes recibieron sertralina y 29% de quienes recibieron venlafaxina. Es importante hacer énfasis en que la mayoría de los pacientes en los que ocurrió el viraje, correspondían a la categoría de cicladores rápidos. Al extraer a estos sujetos del análisis general se encontró que la tasa de viraje en los que no eran cicladores rápidos, fue similar para los tres antidepresivos.

Los resultados de este estudio apoyan el concepto previamente sustentado de que los antidepresivos con actividad noradrenérgica (tricíclicos y venlafaxina) conllevan un mayor riesgo de virar a manía a los pacientes bipolares deprimidos. Sin embargo, sus datos agregan información pertinente en cuanto a que este riesgo es más claro sólo en los cicladores rápidos.

Es necesario continuar adquiriendo experiencia en este tema para poder determinar con mayor precisión cuáles son los antidepresivos más eficaces y seguros para este padecimiento y cuáles los que se deberán evitar.

(Claudia Becerra Palars)

## Bibliografía

POST RM, ALTSCHULER LL, LEVERICH GS y cols.: Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*, 189:124-131,2006.

## Disfunción sexual en los pacientes esquizofrénicos

■ Los pacientes que reciben antipsicóticos tienen más problemas de disfunción sexual en comparación con lo reportado en la población general y con los esquizofrénicos que no reciben tratamiento. Este problema ha sido documen-

tado tanto en el uso de antipsicóticos convencionales como con el de los atípicos. Varias razones se postulan para explicar el fenómeno de disfunción, entre las que se incluyen la presencia de síntomas negativos y de depresión asociada al trastorno; el efecto anticolinérgico y adrenérgico de los antipsicóticos, el elevado consumo de tabaco, frecuente en los pacientes y la presencia de trastornos físicos agregados que muchos de ellos presentan.

Por otra parte, se ha propuesto que también intervienen en este aspecto los elevados niveles de prolactina que producen la mayoría de los antipsicóticos y la reducción de los niveles de hormonas gonadales. La hiperprolactinemia se asocia a la disfunción sexual y al hipogonadismo, por lo que se considera que este último es el factor responsable de generar la disfunción sexual. Para comprobar esta posibilidad los autores de este artículo evaluaron la relación entre presencia de disfunción sexual y bajas concentraciones de hormonas sexuales en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos. Se incluyó a pacientes de un centro de atención médica, con edades entre 18 y 65 años y diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo estabilizados con antipsicóticos. Como grupo comparativo se incluyó pacientes del mismo rango de edad, que acudían a la consulta médica general del mismo centro y que no tenían ningún tipo de psicopatología. En ambos grupos se excluyó a quienes tuvieran problemas médicos importantes que pudieran interferir con la sexualidad. En todos los casos se tomó en cuenta el consumo de tabaco y alcohol. Se aplicó a los pacientes de ambos grupos una escala integral de función sexual (el Cuestionario de Funcionamiento Sexual), y a los pacientes psicóticos además se les aplicaron escalas de severidad de síntomas positivos y negativos, de movimientos anormales, de depresión y de efectos colaterales de los medicamentos. La determinación de hormonas sólo se llevó a cabo en los enfermos psicóticos y consistió en la cuantificación de hormona luteinizante y folículo estimulante en las mujeres, y de estradiol, progesterona, prolactina y testosterona libre y total en mujeres y hombres.

Se encontró una frecuencia mayor de problemas de disfunción sexual en los pacientes medicados, al compararlos con los controles. De igual forma, en los primeros se encontró niveles elevados de prolactina y un perfil hormonal compatible con hipogonadismo en el 92% de las mujeres premenopáusicas y en el 28% de los hombres. En las premenopáusicas, el nivel de estrógenos y progesterona alcanzó niveles que habitualmente se observan en las posmenopáusicas. Estos hallazgos confirman que las disfunciones sexuales clínicamente significativas y el estado de hipogonadismo son dos aspectos frecuentemente encontrados en los esquizofrénicos que reciben tratamiento con antipsicóticos. Este aspecto es de importancia debido a que, además de los problemas en la esfera sexual, los pacientes con niveles hormonales bajos tienen un mayor riesgo de presentar trastornos cardiovasculares o de osteoporosis. Los autores aconsejan que los clínicos deben indagar en sus pacientes estos aspectos. Es necesario que las investigaciones futuras en el campo comparen estos efectos en-

tres los distintos tipos de antipsicóticos.

(Gabriela Villarreal Valdés)

## Bibliografía

HOWES OD, WHEELER MJ, PILOWSKY LS y cols.: Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 68: 361-367, 2007.

# Tratamiento farmacológico para el tabaquismo

■ El tabaquismo se ha reconocido como un riesgo importante para la salud en general. Si bien muchos fumadores intentan dejar el tabaco, se calcula que sólo el 10% de ellos logra mantenerse en abstinencia de manera permanente. Estos bajos resultados se explican, debido a que la nicotina es una sustancia que produce una fuerte dependencia y los síntomas de supresión son difíciles de tolerar.

Actualmente, los dos tratamientos farmacológicos que se utilizan para dejar el tabaco son la terapia de reemplazo con nicotina y el bupropion, un compuesto que inhibe la recaptación de dopamina, prescrito para el tratamiento de la depresión. Recientemente se ha añadido a estas opciones la vareniclina, sustancia que es un agonista parcial de un subtipo particular del receptor colinérgico de tipo nicotínico: el denominado  $\alpha 4 \beta 2$ . La manipulación de este receptor parece facilitar la eliminación de la dependencia, muy probablemente porque estimula la liberación de cantidades suficientes de dopamina y por lo tanto reduce el deseo de fumar, y por el bloqueo de la unión de la nicotina con el receptor mencionado.

Administrado vía oral, el fármaco presenta un buen nivel de absorción, con pocos cambios si hay contenido gástrico de alimentos. Su vida media de eliminación es de 24 horas y la mayor parte se excreta en la orina sin modificaciones. La dosis recomendada es de 0.5 mg al día durante tres días, la misma dosis pero dos veces al día en los siguientes cuatro días, y posteriormente 1 mg dos veces al día durante las siguientes 11 semanas. El medicamento se debe iniciar una semana antes de dejar de fumar. Es recomendable tomarlo con los alimentos para reducir los malestares gástricos que pudiera producir.

Un estudio clínico multicéntrico que incluyó a más de 1000 fumadores sin problemas serios de salud, con un rango de edad entre 18 y 75 años, probó la eficacia del compuesto. Además de recibir apoyo psicológico para motivarlos a dejar de fumar, los participantes se asignaron, con un procedimiento doble ciego, a recibir vareniclina a dosis progresivas hasta alcanzar 1 mg cada 12 horas, bupropion hasta 150 mg cada 12 horas o bien, placebo durante 12 semanas consecutivas.

Durante las últimas cuatro semanas del estudio, más de la mitad de los que recibieron vareniclina lograron mantenerse en abstinencia, cantidad que fue estadísticamente superior a lo obtenido con el bupropion o con el placebo. Al año de seguimiento,

21.9% de los sujetos con el compuesto en estudio lograron mantenerse en abstinencia, cifra considerablemente superior a lo conseguido con el placebo (8.4%), pero no muy diferente a lo logrado con el bupropion (16.1%).

En otro estudio con un diseño similar se evaluaron más de 1400 fumadores adultos. Encontraron también que la vareniclina fue mejor que el placebo y el bupropion, para lograr una abstinencia sostenida. En este trabajo en particular, el compuesto fue significativamente superior a largo plazo, después de un año de seguimiento. Los efectos colaterales de la vareniclina más frecuentemente encontrados en ambos estudios fueron: insomnio, cefalea, náusea y pesadillas.

Con estos datos es factible considerar que el compuesto es una nueva alternativa para el tratamiento del tabaquismo y que parece mostrar mayor eficacia que las opciones previas. Además se le puede definir como un tratamiento seguro y con una razonable tolerancia. Su novedoso mecanismo de acción abre una nueva vía alterna para el control del tabaquismo, serio problema de salud pública. Sin embargo, tal y como sucede con la aparición de nuevos medicamentos, en la medida en que se empiece a utilizar y se aumente el número de fumadores expuestos a la intervención farmacológica, se determinará con mayor precisión su eficacia, seguridad y tolerancia.

(Daniela Díaz Jaimes)

## Bibliografía

GONZALES D, RENNARD SI, NIDES M y cols.: Varenicline an  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA*, 296: 47-55, 2006.

JORENBY DE, HAYS JT, RIGOTTI NA y cols.: Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA*, 296: 56-63, 2006.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador  
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación  
Dr. Gerhard Heinze.

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

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco  
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Elizabeth Cisneros,  
Mónica Gameros

