



Información

Clínica

Volumen 18

Número 7

Julio 2007

Posible papel de las citocinas en el deterioro del apetito en la depresión

■ Las citocinas pro inflamatorias como las interleucinas (IL -1, IL-6), el factor de necrosis tumoral (FNT- α) y los interferones (IFNs) responsables de la respuesta inflamatoria local, también sincronizan los componentes fisiológicos y del comportamiento de la respuesta en la fase aguda de la infección. La administración de citocinas pro inflamatorias induce un patrón en la conducta, llamada comportamiento de enfermedad e incluye anorexia, retardo psicomotor, alteraciones en el sueño, dolor, anergia y anhedonia. A través de este comportamiento de enfermedad las citocinas pro inflamatorias afectan tanto la ingesta como el gasto de energía para adaptarse a nuevas demandas homeostáticas. Las citocinas inhiben mecanismos orexigénicos de regulación del apetito así como las propiedades de recompensa en la ingesta de alimentos. Los autores del presente artículo hacen una revisión acerca de cómo las citocinas pueden jugar un papel en el deterioro del apetito que por lo común se observa en los sujetos deprimidos, y la forma en que actúan a través de mecanismos anorexigénicos y anhedónicos.

Cuando se investigan los posibles mecanismos del apetito o del peso corporal alterado, es importante distinguir entre los diferentes subtipos de depresión. Así, en la depresión melancólica caracterizada por anhedonia grave se observa anorexia y/o pérdida de peso, mientras que la depresión atípica incluye reactividad en el ánimo con un incremento del apetito y/o ganancia de peso.

El balance de energía en los individuos es controlado a través del balance paralelo anorexigénico y orexigénico, así como por las vías catabólicas y anabólicas. Existen muchos neurotransmisores implicados, los más importantes son el neuropéptido Y (NPY) que es orexigénico, así como la hormona estimulante de melanocitos (MSH) y el factor liberador de corticotropina (CRF) que son anorexigénicos. Se sabe que el hipotálamo es el centro primario del control homeostático y la regulación del apetito, pero existen otras áreas implicadas en la ingesta de alimentos como el núcleo del tracto solitario (NTS), y los núcleos del cerebro medio a través de los cuales la mayor parte de la información visceral aferente ingresa al cerebro. Las aferentes vagales y espinales del tracto gastrointestinal hacen sinapsis con subregiones del NTS y las proyecciones de este núcleo continúan ascendiendo hasta alcanzar múltiples sitios del cerebro anterior incluidos en el procesamiento de información aferente visceral

del intestino y en el control de la ingesta de comida, que incluye a los núcleos del hipotálamo paraventricular y al núcleo accumbens que media las propiedades de recompensa del apetito y la corteza insular, además de alcanzar la corteza gustatoria primaria.

La mayoría de las citocinas probablemente influyen en el balance de energía a través de las interacciones con las vías que regulan el apetito en dichas áreas blanco. Por ejemplo, se han localizado receptores de IL-1 en los paraganglios basales, el NTS y los núcleos hipotalámicos como el núcleo paraventricular (PVN) y el núcleo arcuato. Otra interacción entre citocinas y ciertos neurotransmisores sería el de la IL-1 β y el orexigénico NPY ambos antagonistas en su mecanismo de acción, mientras que el bloqueo del receptor α -MSH (receptor 4 de melanocortina) inhibe el efecto anoréctico de la IL-1 β . Aún más, las citocinas modulan las actividades gastrointestinales como la motilidad y el vaciamiento gástrico. Además las citocinas también pueden

Contenido

Posible papel de las citocinas en el deterioro del apetito en la depresión	37
Riesgo de suicidio durante el tratamiento con antidepresivos	38
El conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar	39
Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia	40
La farmacocinética clínica de los antipsicóticos atípicos	41
La psicoterapia para el tratamiento agudo de la depresión grave y como alternativa en las fases de mantenimiento	42

inducir la liberación de hormonas que a su vez inducen la liberación de hormonas que son consideradas factores reguladores del apetito tales como el glucagon, la insulina, la leptina y los glucocorticoides.

Se debe incluir además el efecto de las citocinas sobre el péptido anorexigénico leptina. La estructura de la leptina y la de su receptor deben ser clasificadas como una citocina. Los adipocitos que son la fuente principal de leptinas también producen citocinas como IL-6 y FTN- α . Para mediar la anorexia, tanto la leptina como las citocinas inhiben el NPY y estimulan la liberación de α -MSH en el hipotálamo, por lo que la disminución en la ingesta de alimentos se realiza a través de una disminución en la cantidad de alimento ingerido más que en la frecuencia de la ingesta. La leptina juega un papel clave en la comunicación bidireccional entre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenérgico (HPA) y el sistema adiposo, sobre el que tiene un efecto inhibitorio y actúa en los niveles hipotalámico y adrenal. Así, el incremento en la leptina circulante producido por los glucocorticoides puede ser parte de un mecanismo contra regulador provisto por el tejido adiposo.

Las propuestas de los autores para argumentar que las citocinas influyen en el apetito tienen base en la evidencia resultante del registro de pacientes deprimidos que muestran incremento en los niveles circulantes de citocinas pro inflamatorias, además de que entre 30 y 50% de los pacientes que reciben inmunoterapia con IFN- α desarrollan una depresión clínica debido a que la administración de éste también está asociada a la disminución del apetito y la pérdida de peso. También se ha encontrado una pérdida ponderal en 15% de los pacientes que reciben terapia con IFN- α , sin embargo aún existen discrepancias entre los estudios. Resulta interesante que las citocinas induzcan la activación del eje HPA en parte a través de la estimulación en la síntesis del CRF en el PVN, por lo que existe una relación entre las citocinas pro inflamatorias, la hiperactividad del eje HPA y la anorexia en la depresión. Sumado a un eje hiperactivo, se cree que el CRF es también mediador de la hiperactividad del Sistema Nervioso Simpático observada en la depresión. Gracias a estudios preclínicos existe evidencia de que la disminución en la ingesta de alimentos inducida por la IL 1- β está particularmente mediada a través de un incremento en la liberación de CRF. Así, es posible que las citocinas a través de la estimulación de la liberación de CRF puedan ser un factor para mediar la anorexia comúnmente observada en la depresión melancólica. Por otro lado, en ésta también existen evidencias de un estado de inmunosupresión con decremento de las citocinas proinflamatorias que conlleva a la necesidad de realizar más estudios.

En contraste con la hiperactividad del eje HPA encontrado en la depresión melancólica, existe evidencia de una regulación a la baja en el eje HPA y de la actividad del CRF en la depresión atípica. Esto sugiere que la alteración en la regulación del eje HPA, la actividad del CRF y el sistema inmunológico pueden ser distintos en diferentes subtipos de depresión que están en parte caracterizados por efectos opuestos en el apetito.

Por último es importante mencionar la corteza insular, ya que es responsable del procesamiento de la información visceral sensorial y de las respuestas afectivas, debido a su implicación en el mecanismo de recompensa de los alimentos. Los pacientes deprimidos con características melancólicas tienen anormalidad en el flujo sanguíneo y en el metabolismo de glucosa así como alteraciones en los sitios de unión del receptor 5-HT₂ en dicha área. Incluso el daño a esta región está relacionado con el deterioro en la energía, una característica de la depresión mayor. Por lo anterior, existen razones para pensar que las citocinas pueden contribuir a la alteración del apetito en la depresión mayor

a través de las interacciones entre citocinas, eje HPA y leptina. Sin embargo el estudio de la conexión entre citocinas, apetito y depresión requiere mayores esfuerzos por parte de la comunidad científica interesada en descifrarla.

(Patricia Zavaleta Ramírez)

Bibliografía

ANDREASON A, ARBORELIUS L, EARLANSON-ALBERTSSON C y cols.: A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression. *Brain, Behav Immun*, 21: 147-153, 2007.

Riesgo de suicidio durante el tratamiento con antidepresivos

■ En el año 2004 la FDA publicó una advertencia a los médicos respecto al incremento en el riesgo de suicidio con los nuevos antidepresivos (AD). Recomendó la observación estrecha sobre la aparición de ideación suicida o de actos, sobre todo al inicio del tratamiento. Esto se debió a que el Comité de Medicamentos Seguros del Reino Unido (RU) se interesó en este tema al inicio del 2003, después de que se publicaron varios reportes de autolesiones y conductas suicidas en adolescentes bajo tratamiento con paroxetina. Se realizó un meta-análisis de ensayos pediátricos de antidepresivos en el que se detectó un riesgo significativamente alto de comportamiento suicida en adolescentes tratados con AD, por lo que la FDA recomendó incluir una advertencia sobre ello. Sin embargo los datos no indicaban aumento en el riesgo entre los adultos tratados con AD. En este estudio se plantean las siguientes preguntas: 1) ¿Cuál es el riesgo de suicidio e intentos serios de suicidio durante el tratamiento agudo con AD? 2) ¿Existe un aumento en el riesgo de muerte por suicidio o intentos serios de suicidio durante el mes posterior al inicio del tratamiento con AD? 3) ¿Los medicamentos incluidos en la advertencia de la FDA están asociados a un mayor riesgo de muerte por suicidio o intentos serios de suicidio que los antiguos AD?

El estudio se hizo con la población del Grupo Cooperativo de Salud (GCS), que es un plan prepago de salud con un programa mixto en el que la mayoría de los AD son prescritos por médicos generales. De cuatro sistemas de registros de farmacia se obtuvieron los datos que incluían la fecha, el medicamento y el médico que prescribía. Los registros de las visitas externas incluían los diagnósticos cubiertos por el GCS y los datos de los expedientes hospitalarios incluían los diagnósticos de las hospitalizaciones médicas y psiquiátricas. Los registros de mortalidad se crean anualmente, identificado a la población del GCS en los registros de certificados de muerte estatal y nacional. De esta forma para este estudio se identificaron todos los episodios de tratamiento antidepresivo con los siguientes criterios: 1) Prescripción de AD entre enero de 1992 y junio del 2003, 2) ninguna prescripción de AD en

los 180 días previos y 3) diagnóstico de trastorno depresivo mayor, distimia o trastorno depresivo no especificado durante los 30 días previos y posteriores a la prescripción. El intento de suicidio con hospitalización se definió como la admisión hospitalaria asociada a un diagnóstico de intento de suicidio durante un periodo de 90 días antes de la prescripción índice y 180 días después de la misma. La muerte por suicidio fue definida como cualquier certificado de muerte con relación al intento de suicidio realizado desde la prescripción índice hasta 180 días después del inicio del tratamiento con AD.

Las tasas de muerte fueron calculadas por medio de la muestra completa de episodios nuevos con tratamiento. Las muestras para el cálculo mensual se obtuvieron del análisis de todos los pacientes vivos al inicio de cada mes. Para tal efecto se usaron modelos de regresión logística de medidas repetidas para describir observaciones individuales, al igual que se realizaron comparaciones entre grupos o entre los registros de cada mes. Se identificaron 82285 episodios de tratamiento con AD entre 65103 miembros del plan. Un total de 9520 miembros contribuyeron para 2 episodios del estudio y 1916 para más de dos episodios. De la población observada, 69.5% eran mujeres y sólo 6.2% era menor de 17 años. Se detectaron 31 muertes por suicidio y 76 intentos de suicidio que requirieron hospitalización. La probabilidad de muerte por suicidio fue más alta en hombres (OR=6.6). La probabilidad de intentos de suicidio fue mayor en pacientes jóvenes (314 vs. 78 por 100 000). El riesgo de muerte por suicidio no fue más alto en el primer mes de prescripción y se mantuvo más o menos estable en los siguientes meses. El riesgo de intentos de suicidio serios fue más alto en el mes posterior al inicio de tratamiento que en los 5 meses siguientes al tratamiento AD (OR=2.4), sin embargo el riesgo más alto se registró durante el mes previo a la prescripción. En la población adolescente se encontró un patrón de riesgo similar.

Con la exclusión de intentos previos de suicidio, de tratamientos previos y de cambios de éstos se obtuvo que el riesgo fue más alto en el mes previo al tratamiento y declinó progresivamente después de haberlo iniciado. Al dividir los periodos de tiempo en semanas, se encontró que el riesgo más alto se dio en los 7 días previos a la prescripción.

Finalmente al analizar el tipo más utilizado de AD, se encontró que los tricíclicos fueron los más prescritos al inicio del periodo de estudio. El riesgo de muerte por suicidio fue de 34 por 100 000 para los AD con advertencia de la FDA y de 51 por 100 000 para otros AD. El riesgo de intentos de suicidio fue más alto en el mes previo al inicio del tratamiento con AD nuevos mientras que con los AD antiguos fue más alto en el primer mes del tratamiento.

El estudio concluye que el patrón de riesgo de intentos de suicidio a través de los meses sugiere más una mejoría en la depresión que un efecto del tratamiento sobre el riesgo suicida. El patrón de riesgo de intentos de suicidio con los AD tricíclicos puede reflejar mayor cantidad de tiempo para alcanzar una dosis terapéutica. Sin embargo, no se descarta causalidad. El riesgo de intentos de suicidio

fue 4 veces mayor en adolescentes que en adultos, no obstante se necesitan más estudios en esta población para arrojar conclusiones. Las limitaciones son varias: hay una inadecuada clasificación del tratamiento intrahospitalario, los datos pueden no ser generalizables, con base en los registros de certificados de muerte se puede subestimar la muerte por suicidio y no se registró la interrupción del tratamiento.

(Daniela Díaz Jaimes)

Bibliografía

SIMON G, SAVARINO J, OPERSKALSKI B, WANG P: Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*, 163:41-47, 2006.

El conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar

■ La participación del sistema glutamatérgico de neurotransmisión cerebral en los fenómenos psicopatológicos y en el tratamiento de los trastornos afectivos graves, es cada vez más evidente. Desde el punto de vista clínico, la evidencia de su participación se sustenta en la conocida eficacia de muchos fármacos, cuyo mecanismo de acción consiste en la modulación funcional de este sistema. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento crónico tanto con litio como con valproato reduce la expresión sináptica de la subunidad GluR1 del receptor AMPA (ácido-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazole-4-propiónico) de glutamato, localizado en el hipocampo. De manera inversa, la administración de imipramina incrementa la expresión sináptica de esta misma subunidad.

Los anticonvulsivos lamotrigina y riluzol han demostrado eficacia en el manejo de las fases depresivas del trastorno bipolar, por lo que resulta de gran interés conocer qué efectos generan sobre estos mismos receptores AMPA y compararlos con los que se producen gracias a los compuestos con predominio en el efecto antimaniaco como el litio y el valproato.

Para lograr estos objetivos, los autores de este trabajo montaron una técnica de cultivo neuronal en placas de crecimiento, para probar el efecto de la administración de distintos medicamentos que se utilizan hace ya un buen tiempo para el manejo y estabilización del trastorno bipolar. Se observó que los fármacos con un perfil de acción antidepressiva: la lamotrigina y el riluzol, incrementan en forma importante la expresión de las subunidades GluR1 y GluR2 del receptor AMPA en la superficie de la membrana neuronal de las células hipocámpales. Este incremento es claramente dependiente de la dosis y del

tiempo de administración. En cambio los fármacos con un efecto antimaniaco como el valproato inducen un efecto opuesto ya que reducen la expresión de esas mismas subunidades en la membrana neuronal. Además, los investigadores demostraron que los cambios en la expresión de estas subunidades se acompañaron de cambios en el valor del potencial de despolarización de membrana generado por la actividad del receptor AMPA ya que en el caso de las neuronas tratadas con lamotrigina o con riluzol el valor se incrementó favoreciendo con ello la presencia de cambios funcionales de los receptores de la membrana. La fosforilación de la subunidad GluR1 en el sitio de la PKA (proteín-cinasa dependiente del AMPc) se incrementó en las neuronas tratadas con lamotrigina o con riluzol y se redujo en las neuronas tratadas con valproato. Incluso se demostró que tanto la lamotrigina como el riluzol, así como la imipramina, incrementaron la fosforilación de la subunidad GluR1 en el hipocampo.

Los investigadores concluyen que es posible que la regulación en ambos sentidos de las subunidades GluR1 y 2 sea la responsable de los diferentes efectos clínicos (antimaniacos y antidepresivos) de estos fármacos. Por lo tanto la investigación farmacológica en esta área deberá ser dirigida a la producción de compuestos con esta misma actividad.

(Claudia Becerra Palars)

Bibliografía

DU J, SUZUKI K, WEI Y y cols.: The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: Relationship to clinical effects in mood disorders. *Neuropsychopharmacol*, 32: 793–802, 2007

Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia

■ De acuerdo a diversos estudios, más de la tercera parte de los pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico reciben inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) para intentar reducir o eliminar los síntomas negativos de la enfermedad. El fundamento para su administración está basado en el concepto de la dicotomía primaria/secundaria de los síntomas negativos. Este concepto postula que los síntomas negativos que se presentan en la esquizofrenia pueden corresponder a dos alternativas: los primariamente relacionados a la psicopatología de la enfermedad y los que, aparecen debido a la presencia de otros padecimientos psiquiátricos, como consecuencia de los efectos secundarios farmacológicos o bien generados por otras enfermedades orgánicas.

De manera particular, los síntomas negativos pueden deberse a la existencia concomitante de depresión y en ese caso son prácticamente indistinguibles de los de origen primario (anhedonia, apatía y aislamiento social). En este sentido, el uso de antidepresivos en el paciente esquizofrénico puede servir tanto para el tratamiento de las manifestaciones depresivas como para el control de los síntomas negativos de la enfermedad.

Debido a que los estudios publicados sobre la eficacia de los ISRS para el tratamiento de los síntomas negativos en la esquizofrenia han generado resultados no concluyentes, recientemente apareció un estudio meta analítico que agrupó un número importante de trabajos para contar con una muestra suficiente de pacientes que permitió llegar a resultados más definitivos. Los ensayos clínicos considerados para su inclusión tuvieron las siguientes características: 1) que el uso de ISRS como tratamiento adicional fuera comparado con antipsicóticos; 2) que los pacientes tuvieran un diagnóstico dentro del espectro de la esquizofrenia; 3) que la metodología incluyera ensayos clínicos controlados, doble-ciego y con un brazo de placebo, y 4) que se aplicara la escala de evaluación de síntomas positivos y negativos (PANSS), aunque también se incluyeron los casos a los que se aplicaron la escala de evaluación de síntomas negativos (SANS). El estimado del tamaño del efecto se determinó por el valor de las diferencias en cuanto a síntomas negativos entre los pacientes tratados con ISRS como tratamiento adicional (grupo ISRS) y con placebo (grupo placebo). Las determinaciones tomaron en cuenta las condiciones sintomáticas previas al tratamiento y las de la fase final del mismo. También se efectuaron estimaciones para determinar al final de los tratamientos las condiciones de los síntomas positivos, de los síntomas depresivos y de los extrapiramidales.

La búsqueda bibliográfica mostró la existencia de más de 500 publicaciones las que, después de ser depurada con los criterios establecidos se redujo a un total de 11. Los estudios incluidos fueron heterogéneos en los siguientes aspectos: 1) utilizaron diversos tipos de ISRS, 2) utilizaron diversos tipos de antipsicóticos (atípicos y convencionales), 3) algunos utilizaron el PANSS y otros sólo el SANS, 4) incluyeron tanto pacientes agudos como crónicos, así como de la consulta externa y hospitalizados y 5) la duración y el seguimiento del tratamiento fue variable (desde 4 semanas hasta 4 meses).

El análisis evaluó un total de 393 sujetos distribuidos entre los grupos ISRS y placebo. El principal objetivo del estudio consistió en determinar si al agregar un ISRS al antipsicótico se generaba un efecto mayor sobre los síntomas negativos, que el producido por el placebo.

El efecto terapéutico se calculó analizando las diferencias en síntomas negativos tanto al inicio como al final del tratamiento entre los sujetos esquizofrénicos a quienes se les prescribió un ISRS como medicamento adicional y aquellos que recibieron placebo. El estadístico Q se utilizó para definir el grado de heterogeneidad de los grupos en cuanto a las distintas variables. Los resultados obtenidos mostraron que no existieron dife-

rencias en cuanto a un mayor control de síntomas negativos con el uso de ISRS. Tampoco se encontraron diferencias cuando los factores de confusión se controlaron con procedimientos de análisis estadístico. Sin embargo, cuando se analizó el impacto del factor de cronicidad, los cuadros más crónicos mostraron una tendencia a mejorar estos síntomas con el uso de los antidepresivos, si bien esta tendencia no fue significativa.

Este trabajo ejemplifica la manera como debe efectuarse correctamente un estudio de meta análisis. No obstante sus resultados son sumamente cuestionables. El número de factores heterogéneos incluidos es muy grande, por lo que difícilmente se pueden obtener conclusiones reales. Además, la gran variabilidad en cuanto a medicamentos utilizados y en cuanto a los subtipos de padecimientos que se incluyeron dentro del concepto de “espectro esquizofrénico” hacen que las comparaciones resulten inadecuadas. Por otra parte, se desconoce información adicional importante como el uso de anticolinérgicos, etc. Estos resultados no deberán influir en la decisión de los clínicos para no utilizar los ISRS en algunos pacientes esquizofrénicos. Sólo los ensayos clínicos controlados con un procedimiento prospectivo y con un número suficiente de casos podrán determinar con certeza la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la esquizofrenia.

(Luis Vargas)

Bibliografía

SEPEHRY AA, POTVIN S, ELIE R y cols.: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 68: 604-610, 2007.

La farmacocinética clínica de los antipsicóticos atípicos

■ Por mucho tiempo la información sobre la relación dosis-efecto clínico de los antipsicóticos convencionales era limitada lo que incrementaba el riesgo de producir efectos adversos de tipo extrapiramidal. Si bien los nuevos antipsicóticos atípicos (AA) son más seguros y generan menos efectos colaterales, poco se conoce acerca de su farmacocinética clínica. En esta publicación se revisaron las características farmacocinéticas y metabólicas de los principales AA: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpride, ziprasidona, aripiprazol y sertindol, además de incluir la discusión de sus aspectos farmacodinámicos.

En psicofarmacología, los estudios de vigilancia farmacológica se han concentrado principalmente en el control del apego al tratamiento y en la evitación de los efectos colaterales con base en el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas en un rango mínimo suficiente. La necesidad de utilizar un monitoreo

farmacológico sobre los AA es aún un asunto de debate; sin embargo cada vez hay más evidencia de que al hacerlo se incrementa su eficacia, especialmente en aquellos pacientes que no mejoran con las dosis terapéuticas o que desarrollan efectos colaterales importantes. Los autores efectuaron una revisión de la bibliografía referente a la relación entre las concentraciones plasmáticas de los AA y su respuesta clínica. Para ello hicieron una división de los estudios reseñados con base en el tiempo de observación. Los estudios con clozapina hicieron evidente una relación positiva entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica en la que la dosis umbral entre 350 a 420 ng/mL fue la que se asoció a un mejor efecto. La utilidad del monitoreo plasmático con este fármaco quedó comprobada ya que se ha demostrado que los niveles plasmáticos extremadamente altos se asocian al desarrollo de crisis epilépticas. Los efectos farmacológicos de la risperidona dependen de la suma de las concentraciones del compuesto original y de su metabolito principal (9-hidroxirisperidona) de tal manera que sólo registrar las concentraciones del compuesto original da lugar a interpretaciones inexactas. No obstante, aún no se ha establecido el rango de concentración terapéutica de este medicamento. La concentración umbral de 74 ng/mL se estableció como el límite para empezar a generar efectos parkinsonianos; su monitoreo plasmático es útil cuando se decide cambiar su administración a la de depósito. Respecto a la olanzapina, existe una importante relación entre los resultados clínicos y las concentraciones plasmáticas, por lo que su determinación puede ser benéfica para evaluar la eficacia terapéutica y para el control de los efectos adversos. El rango terapéutico postulado de este fármaco es entre 20 y 50 ng/mL. En el caso de la quetiapina no se ha documentado la existencia de una relación entre concentraciones plasmáticas y efectividad; una limitación en cuanto a la utilidad de medir sus concentraciones es que hay estudios con tomografía por emisión de positrones que muestran discrepancia entre el tiempo de ocupación de los receptores por el compuesto y sus concentraciones plasmáticas. Con el amisulpride hay cierta evidencia de que las concentraciones plasmáticas al rededor de 367 ng/mL se asocian a una buena respuesta clínica. Finalmente tanto para la ziprasidona, el aripiprazol y el sertindol no existe información concerniente a sus concentraciones plasmáticas óptimas para lograr un efecto clínico adecuado.

(Daniel Díaz Jaimes)

Bibliografía

MAURI MC, VOLONTERI LS, COLASANTIA, y cols.: Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: A critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet*, 46: 359-88, 2007.

La psicoterapia para el tratamiento agudo de la depresión grave y como alternativa en las fases de mantenimiento

■ De acuerdo a la información generada por dos ensayos clínicos publicados recientemente, parece ser que al añadir una intervención aguda de psicoterapia al tratamiento farmacológico de pacientes con depresión grave hospitalizados mejora la respuesta clínica, al igual que lo hace la psicoterapia de mantenimiento en mujeres cuya depresión ya remitió debido a que reduce el riesgo posterior de reactivación de los cuadros.

En el primero de estos estudios un grupo de 63 pacientes hospitalizados a causa de un cuadro depresivo importante, recibió 15 sesiones de psicoterapia individual y 8 de tipo grupal, además del tratamiento farmacológico. El grupo comparativo fue conformado con 61 pacientes en condiciones similares con prescripción médica y un “tratamiento clínico intensivo”. Ambos grupos fueron evaluados durante 5 semanas una vez iniciados los tratamientos y a los 3 y 12 meses posteriores a su hospitalización. En todas las evaluaciones, el grupo de combinación con psicoterapia, además de presentar una mejor respuesta clínica, recuperó en forma más evidente sus condiciones de funcionalidad global. Después de las primeras semanas de tratamiento las tasas de respuesta fueron de 70% para quienes recibieron psicoterapia agregada y de 51% para quienes sólo recibieron medicamentos. En un plazo de 12 meses posteriores a la hospitalización, las condiciones de remisión se mantuvieron en 69% de los miembros del grupo que recibieron psicoterapia y en 36% de los pacientes del grupo comparativo.

El segundo estudio se enfocó en evaluar la fase de mantenimiento de un grupo de mujeres deprimidas tratadas en la consulta externa de un hospital, quienes recibieron durante un mes psicoterapia individual una vez por semana y farmacoterapia cuando se consideró necesario. Del total de casos incluidos, 99 presentaron condiciones de remisión sintomática por lo que pasaron a la siguiente fase del estudio en la que se les trató de manera aleatoria con psicoterapia una vez por semana, dos veces al mes o bien cada mes durante un periodo de dos años consecutivos. En esta fase no se les prescribió ningún medicamento. Al evaluar las condiciones al final del estudio y considerando sólo a las mujeres que terminaron todo el periodo de tratamiento, no se encontraron diferencias entre las tres modalidades de tiempo de administración de las intervenciones. Sin embargo, respondieron mejor a la psicoterapia de mantenimiento aquellas que habían logrado el estado de remisión en la etapa previa sin la necesidad de medicamento (50% vs 26%).

El primer estudio probó una nueva indicación y una dosis diferente para la psicoterapia interpersonal en pacientes hospitalizados. El hallazgo fundamental radica en que el estudio comprueba que es mejor iniciar un tratamiento intensivo de psicoterapia al inicio del tratamiento y no esperar a que el cuadro agudo remita, tal y como se piensa en forma habitual. El segundo

estudio aborda el tema de la “dosificación” de la psicoterapia. De acuerdo a sus resultados un número sustancial de las mujeres que mejoraron de la depresión con la intervención exclusiva de psicoterapia lograron continuar en remisión con la terapia de mantenimiento. Debido a que no hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de las sesiones, se pudo concluir que con una sesión mensual es suficiente para lograr los objetivos. Por el contrario, para aquellas que requirieron de medicación para salir del cuadro agudo, la psicoterapia de mantenimiento por sí sola no resultó una opción adecuada para sostener la remisión.

Esta información es sumamente relevante para la toma de decisiones en casos clínicos similares a los que presentaban los sujetos incluidos en los dos ensayos clínicos. No obstante el asegurar la “uniformidad” en la administración de la maniobra de psicoterapia, no deja de ser una inquietud frecuente en este tipo de estudios. Si bien existen mecanismos de control para reducir la variabilidad de las maniobras de intervención de psicoterapia, ésta no deja de ser una acción clínica que implica grandes fuentes de variabilidad de carácter subjetivo, que muchas veces escapan al adecuado control. Por otra parte, es necesario evaluar la eficacia preventiva de estas intervenciones por periodos más prolongados de tiempo. De esta manera se podrá determinar si los cambios generados se establecen en forma más definitiva y permiten por lo tanto considerar con suficiente sustento que esta modalidad terapéutica, de costo elevado en cuanto a recursos materiales y tiempo, esté justificada.

(Ingrid Vargas Huicochea)

Bibliografía

FRANK E, KUPFER DJ, BUYSSE DJ y cols.: Randomized trial of weekly, twice-monthly and monthly interpersonal psychotherapy as maintenance treatment for women with recurrent depression. *Am J Psychiatry*, 164: 761-767, 2007.

SCHRAMM E, VAN CALKER D, DYKIEREK P y cols.: An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: Acute and long-term results. *Am J Psychiatry*, 164: 768-777, 2007.

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

