

## Modelo animal de experimentación para comprender al trastorno obsesivo-compulsivo

■ El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una entidad clínica que se caracteriza por la presencia de ansiedad producida por la aparición de obsesiones (pensamientos intrusivos persistentes) y compulsiones (conducta repetitiva sin sentido). Los cuadros graves generan un nivel importante de incapacidad funcional que afecta seriamente la vida de los pacientes. A pesar de que se han hecho muchas investigaciones para tratar de conocer sus causas y aunque existen tratamientos que logran un control parcial, poco se conoce respecto a los mecanismos neurobiológicos responsables de generar estas manifestaciones. Un estudio, recientemente publicado, que utilizó un modelo de roedor transgénico, agregó información importante para una mejor comprensión del TOC.

Cierto número de investigaciones previas, utilizando técnicas de neuroimágenes, ha podido relacionar este trastorno con disfunciones en los circuitos neuronales que conectan a la corteza cerebral con el cuerpo estriado y con el tálamo. Sin embargo, la naturaleza de dichas disfunciones no se ha podido conocer con precisión. Considerando estos antecedentes, un grupo de investigadores desarrolló un modelo de ratón transgénico en el que se eliminó un componente de la densidad postsináptica excitatoria del estriado (DPE), identificado como el elemento SAP90/DPE95 y asociado a la proteína 3 (SAPAP3), con lo que se generó una conducta similar a la que se observa en los pacientes con TOC. Entre los 4 y 6 meses de edad, los ratones sin el elemento SAPAP3 (SAPAP3<sup>-/-</sup>) desarrollaron lesiones dérmicas debido a una conducta exagerada de acicalamiento. Esta manifestación es similar a la conducta ritualística de algunos pacientes con TOC (por ejemplo el lavado de manos).

Al determinar el nivel de ansiedad en los animales a partir de paradigmas conductuales, los autores encontraron que los ratones mostraban una conducta de tipo ansiosa notoria y, tomando en cuenta que muchos pacientes

con TOC son exitosamente tratados con medicamentos que modulan la señal de la serotonina, en la siguiente fase del estudio los investigadores trataron a los ratones SAPAP3<sup>-/-</sup> con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina durante 6 días. Como resultado, observaron que tanto la conducta excesiva de acicalado, como la conducta de ansiedad disminuyeron de manera notoria en estos animales. Un regreso a la conducta normal también fue observado cuando un virus vector que contenía la expresión de SAPAP3 les fue inyectado en la región del estriado. El resultado obtenido confirmó la importancia de la pérdida del SAPAP3 estriatal en este fenotipo conductual.

Para determinar el sitio de acción de SAPAP3, examinaron las sinápsis cortico-estriales en las rebanadas de cerebro de los ratones SAPAP3<sup>-/-</sup> y encontraron anomalías en la transmisión sináptica mediada por los receptores AMPA y NMDA. Incluso descubrieron que la capa densa de DPE que contiene los receptores, presentaba una

## Contenido

<b>Modelo animal de experimentación para comprender al trastorno obsesivo-compulsivo</b>	<b>61</b>
<b>Antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la demencia</b>	<b>62</b>
<b>Inicio de la acción terapéutica de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina</b>	<b>63</b>
<b>Nuevas opciones para el tratamiento de la depresión bipolar</b>	<b>63</b>
<b>Psicofármacos y psicopatología durante el embarazo</b>	<b>64</b>
<b>Reducción de volumen del hipocampo como consecuencia del insomnio crónico</b>	<b>65</b>
<b>Asociación entre depresión y cardiopatías</b>	<b>66</b>

reducción de grosor. Si bien se desconoce si la pérdida del SAPAP3 contribuye al desarrollo del TOC en humanos, este estudio agrega información sobre la relación entre las alteraciones cortico-estriatales y la enfermedad. Aunque este modelo animal no replica totalmente al padecimiento humano, genera información sobre los posibles mecanismos neurobiológicos involucrados en el trastorno y por lo tanto, puede ser un punto de partida para el desarrollo de nuevas y diferentes alternativas de tratamiento.

(Mónica del Río Cabrero)

### **Bibliografía**

WELCH JM, LU J, RODRIGUIZ RM y cols. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*, 448, 894-900, 2007.

## **Antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la demencia**

■ Ante la ausencia de tratamientos más eficaces, más seguros y mejor tolerados, los antipsicóticos atípicos son indudablemente los medicamentos de mayor prescripción en el manejo de las alteraciones conductuales de los trastornos de demencia (TD). A pesar de su uso extendido, la evidencia existente en la actualidad, si bien limitada, sugiere que este grupo de medicamentos tiene un efecto modesto para el control de dichas alteraciones además de limitado debido al riesgo de generar efectos colaterales.

El clínico que enfrenta el manejo de estos pacientes debe tener la suficiente información para normar su criterio terapéutico y brindarles las mejores opciones de tratamiento, por lo que es importante considerar que en esta patología, todo tipo de intervención deberá incluir estrategias no farmacológicas que ayuden a resolver el cuadro de manera más eficiente.

Un problema para el análisis de la información es que, históricamente, los ensayos clínicos controlados con agentes antipsicóticos han documentado una elevada tasa de respuesta al placebo. Por ejemplo el estudio CATIE-TD, designado para documentar la efectividad de los antipsicóticos atípicos en el manejo de pacientes con TD residentes en instituciones, mostró que la suma total de la ecuación riesgo/beneficio del tratamiento con atípicos no fue mayor a la obtenida con el placebo. Para muchos investigadores no es claro que estos hallazgos puedan generalizarse al total de la población con TD, sobre todo si incluyeron pacientes residentes de instituciones asilares que son los que presentan mayor deterioro cognitivo y conductual.

Al parecer, los pacientes con TD que viven en asilos e instituciones similares, tienen un mayor riesgo de presentar síntomas conductuales graves y, de manera particular, actitudes agresivas, sin que necesariamente estén acompañadas de manifestaciones psicóticas. Por lo tanto, son estos sujetos los que mayor beneficio pudieran recibir

del tratamiento con los antipsicóticos atípicos, si se les compara con aquellos que tengan síntomas de este tipo pero de intensidad moderada. El declarar que los pacientes con TD no psicóticos serían los más proclives a responder a estos fármacos parece contradictorio. No obstante, este concepto apoya la teoría postulada por algunos expertos en el tema de que la neurobiología de las «psicosis demenciales» es diferente a la de la esquizofrenia o de la manía psicótica. Si se decide utilizar antipsicóticos atípicos deberá hacerse una evaluación cuidadosa para reducir los riesgos generados por los efectos secundarios.

En el estudio CATIE-TD la presencia de sedación fue el efecto colateral más documentado con todos los atípicos. Este efecto tiene una participación importante en el riesgo de mortalidad de los pacientes con demencia, ya que exacerba las alteraciones cognitivas preexistentes e incrementa el riesgo de complicaciones tales como fracturas por caídas y bronconeumonías por aspiración. Por estas razones, es claro que el uso concomitante de benzodiazepinas deberá desalentarse o bien limitarse a breves periodos de tratamiento con una cuidadosa vigilancia.

Una vez iniciado el tratamiento con antipsicóticos atípicos, su eficacia y tolerancia deberá evaluarse de manera frecuente. Por ejemplo, en algunos casos de enfermedad de Alzheimer, la gravedad y la frecuencia de los síntomas conductuales decrece en la medida en que la enfermedad progresa. En un paciente con varios meses de permanecer en estado estable, es recomendable reducir paulatinamente la dosis y eventualmente retirar el medicamento.

El conocimiento de los riesgos por el uso de antipsicóticos ha motivado el interés por buscar otro tipo de alternativas. Se han publicado estudios que demuestran que los inhibidores de la colinesterasa, o bien la memantina como monoterapia y la combinación de este fármaco con donepezilo, tienen efectos positivos para controlar la sintomatología conductual de los pacientes con TD.

Un grupo pequeño de estudios abiertos con inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) y un estudio doble ciego con rivastigmina han mostrado grados diversos de mejoría en cuanto a los síntomas conductuales y psicosis en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy. En estos trabajos las alucinaciones, los delirios, la apatía y el estado de agitación/agresividad son los síntomas en los que se presenta un efecto más claro. Debido a que la mayoría de estos estudios no tuvieron un diseño prospectivo, sus resultados deben analizarse con cautela.

El tratamiento de los síntomas de los TD es un reto para todo clínico, por lo que las limitaciones con las alternativas actuales motivan la búsqueda de mejores opciones.

(Rafael López Sánchez)

### **Bibliografía**

DAIELLO LA: Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update. *Med Health RI*, 90: 191-184, 2007.

# Inicio de la acción terapéutica de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina

■ Una de las limitaciones que persiste en el tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos es el tiempo de latencia entre el inicio del medicamento y la aparición de la respuesta clínica. A pesar de que en la actualidad se cuenta con un amplio número de estos fármacos, hasta ahora no se ha documentado que alguno de ellos genere una respuesta más temprana que el resto.

En un trabajo meta-analítico reciente, un grupo de investigadores evaluó las diferencias en el tiempo que tarda en aparecer la acción antidepresiva entre los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Además, su investigación intentó identificar si la mejoría que dichos fármacos genera continúa de manera uniforme a lo largo de todo el tratamiento. La metodología consistió en buscar información en el registro Cochrane de ensayos clínicos y en la evaluación de las referencias bibliográficas incluidas en dicho registro. Se seleccionaron todos aquellos ensayos clínicos controlados (ECC) publicados en cualquier idioma y que incluyeran en su comparación algún fármaco del grupo de los ISRS. La investigación prescindió de los estudios que incluyeran pacientes mayores de 65 años o bien, sujetos que presentaran comorbilidades específicas. La medida primaria de comparación del desenlace fue la mejoría del cuadro depresivo determinada por los cambios en la puntuación de dos escalas clinimétricas para depresión: la de Hamilton y la de Montgomery-Asberg.

Se identificaron inicialmente un total de 50 ECC de los cuales solo 28 proporcionaron datos suficientes para los fines del análisis. En total se extrajeron datos de una muestra global de 5872 pacientes. Los estudios quedaron divididos de la siguiente manera de acuerdo al fármaco evaluado: 10 de fluoxetina, 4 de escitalopram, 4 de fluvoxamina 6 de paroxetina y 4 de sertralina.

El análisis de los resultados mostró que el incremento inicial del efecto terapéutico se registró en la primera semana. Posteriormente, la mejoría terapéutica presentó un incremento progresivo lento en las siguientes semanas. En el análisis siguiente los investigadores seleccionaron 5 estudios del total de los ECC, con 1365 pacientes. Esta selección se determinó considerando a los pacientes que habían alcanzado una reducción de por lo menos 50% de la calificación inicial de la escala de Hamilton. En ellos se estableció una medida de recuperación definida como Incremento Relativo de Beneficio (IRB) con la que se determinó el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para alcanzar dicho parámetro. Esta medida se practicó en 2 tiempos a lo largo del análisis: al final de la semana 1 y al final de la semana 6 de tratamiento. Al término de la primera semana, el IRB alcanzó el 64% y el NNT resultante fue de 25 pacientes.

Al completar la semana 6 de tratamiento el IRB alcanzó el 32% siendo el NNT de 9 sujetos. Con estos resultados los autores concluyen que con los ISRS incluidos en este análisis, se obtiene una mejoría sintomática al final de la primera semana de tratamiento. Dicha mejoría presenta un proceso de decremento paulatino hasta completar 6 semanas.

Los resultados de este trabajo muestran que los efectos antidepresivos, al final de la primera semana de tratamiento con varios ISRS, son realmente generados por el fármaco y no por lo que se consideró durante un tiempo como efecto inicial de tipo placebo. Sin embargo no se puede determinar que esta mejoría inicial alcance un umbral suficiente para producir un efecto sensible de recuperación en los sujetos. La reducción de este efecto a lo largo de las semanas subsiguientes corresponde a la producción de una respuesta progresiva cuya percepción se va dando de manera paulatina. Es probable que por ello la reacción de recuperación expresada por el paciente se presente en periodos posteriores.

Probablemente llevará todavía algún tiempo encontrar un fármaco de acción antidepresiva más rápida. Se requiere buscar mecanismos de acción diferentes a los actualmente conocidos para que este efecto, si es que es posible lograrlo, se presente en los primeros días de haber iniciado el manejo. Por el momento el clínico no puede considerar que existan antidepresivos con inicio de acción más rápido que otros. Por lo tanto, resulta indispensable continuar explicando a los pacientes que deberán esperar un cierto tiempo después de haber iniciado su tratamiento para que empiecen a sentir una clara y sostenida mejoría.

(Margarita Horta Carrillo)

## Bibliografía

TAYLOR MJ, FREEMANTLE N, GEDDES JR: Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatr*, 63: 1217-1223, 2006.

## Nuevas opciones para el tratamiento de la depresión bipolar

■ La fase depresiva del trastorno bipolar es frecuentemente difícil de tratar con éxito. Algunos estudios recientes han mostrado que agregar antidepresivos a los estabilizadores del ánimo no es suficiente para muchos pacientes. Por lo tanto es necesario buscar nuevas opciones farmacológicas que puedan brindar un mejor efecto terapéutico. Por esta razón, se llevó a cabo un estudio que incluyó un total de 85 enfermos con el diagnóstico de depresión bipolar que mostraban una respuesta inadecuada al tratamiento con estabilizadores del ánimo. De ellos, 49 recibían adicionalmente antidepresivos.

## Psicofármacos y psicopatología durante el embarazo

■ Una situación que los clínicos enfrentan con relativa frecuencia, es la necesidad de proporcionar tratamientos farmacológicos a pacientes embarazadas con distintos tipos de trastornos psiquiátricos. Estas situaciones requieren de una valoración adecuada para decidir cuándo son indispensables estos manejos y, sobre todo, conocer con suficiencia los riesgos y beneficios que conllevan. Algunas publicaciones nuevas añaden información a este controvertido tema. En un estudio reciente, se dio un seguimiento prospectivo a 90 mujeres embarazadas con edad promedio de 33 años; algunas de ellas recibieron tratamiento. En el grupo, 49 mujeres tenían el diagnóstico de depresión mayor y se les administraron diferentes tipos de antidepresivos, de los cuales la mayor parte eran inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). En este subgrupo, 44 mujeres recibieron los medicamentos desde el primer trimestre del embarazo en adelante, mientras que el resto de ellas los recibieron sólo durante el segundo y tercer trimestre de gestación (estas pacientes conformaron el grupo de deprimidas tratadas). Del grupo total, 22 mujeres que presentaban el diagnóstico de depresión recibieron tratamiento ocasional o bien no recibieron ningún tratamiento (estas pacientes conformaron el grupo de controles deprimidas). Las 19 mujeres restantes no presentaban depresión, por lo que no requirieron tratamiento (estas mujeres conformaron el grupo de controles sanas). Los grupos fueron similares en cuanto al número de embarazos y abortos previos, calificaciones de Apgar y peso al nacimiento. Sin embargo, las mujeres deprimidas tratadas, en promedio dieron a luz una semana gestacional antes (38.5 semanas), que las gestantes deprimidas no tratadas (39.4 semanas), al igual que con las controles sanas (39.7 semanas). Además tuvieron una frecuencia mayor de nacimientos prematuros (14.3% vs 0 y vs 5.3% respectivamente) y sus productos tuvieron mayor necesidad de permanecer bajo cuidados especiales de cuna después del nacimiento (21% vs 9% vs 0% respectivamente). Al dividir al grupo de gestantes tratadas con ISRS entre quienes recibieron dosis altas y quienes recibieron dosis bajas, las primeras se asociaron significativamente con un mayor número de partos pretérmino. Estos resultados muestran que el uso de antidepresivos induce indudablemente a un incremento del riesgo de presentar nacimientos prematuros y complicaciones perinatales, sobre todo si se utilizan dosis elevadas. Por lo tanto, estos riesgos, deberán contrastarse con el riesgo de favorecer recaídas cuando se suspenden los tratamientos durante el embarazo, de manera particular en mujeres con antecedentes de episodios graves previos.

En otro trabajo, un grupo de investigadores evaluó a 50 pacientes que habían recibido tratamiento con antipsicóticos al menos durante las dos semanas previas al parto. Recolectaron muestras sanguíneas al momento de dar a luz con el fin de determinar los rangos de concentración de los fármacos entre el plasma del cordón umbilical y el plasma materno. Estos rangos en promedio fueron de 72.1% para olanzapina, 65.5% para haloperidol, 49.2% para risperidona y 24.1% para quetiapina. Los productos de las madres que recibieron olanzapina fueron quienes tuvieron las tasas más altas de bajo peso al nacimiento (< 2,500 gr.) y un mayor número de ingresos a cuidados intensivos postnatales. Estos resultados subrayan ciertos riesgos

El estudio consistió en un ensayo clínico controlado con placebo y con procedimiento doble ciego, en el que se les asignó en forma aleatoria a los pacientes el estimulante modafinil o placebo como tratamiento agregado al previo. Se hizo un seguimiento de 6 semanas; durante la primera se inició modafinil con una dosis de 100 mg al día y a partir de la segunda semana se incrementó la dosis a 200 mg. El 25% de la muestra inicial de los pacientes fue eliminado debido a que recibían un inhibidor de la MAO, tenían antecedentes de haber generado episodios de manía con el uso de antidepresivos, contaban con antecedentes de intentos de suicidio, había presencia de psicosis o bien, se encontraron resultados anormales en los estudios de laboratorio o en el electrocardiograma durante la evaluación inicial. Los datos basales mostraron que los grupos de modafinil y de placebo tenían porcentajes similares de cicladores rápidos (27% y 35%) y recibían, en promedio, un número semejante de medicamentos (3 y 4).

A partir de la segunda semana de tratamiento, el análisis de los resultados mostró un efecto antidepresivo significativamente mayor del modafinil en comparación con el placebo. Una reducción de por lo menos 50% de la calificación inicial en la escala de depresión utilizada se logró en 44% de los pacientes con modafinil, mientras que en el grupo que recibió placebo, este nivel de respuesta se logró sólo en 23%. Los pacientes que recibieron modafinil no reportaron problemas de sueño o de fatiga. Se observó que 15% de los pacientes con modafinil viró a manía, mientras que 11% de los pacientes que recibían placebo lo hicieron. Estos resultados, encontrados en un estudio de corta duración, sugieren que el modafinil puede ser una alternativa adecuada para la mejoría de los pacientes en fases de depresión bipolar. No obstante, se requiere la corroboración de resultados con seguimientos más prolongados.

Es necesario que los estudios futuros utilicen dosis mayores del medicamento y que tengan un mejor control estadístico respecto a los medicamentos concomitantes que los pacientes estén recibiendo. Si bien algunos estudios con lamotrigina, quetiapina o con la combinación de olanzapina-fluoxetina han producido resultados satisfactorios para el tratamiento de la depresión bipolar, el riesgo de los efectos secundarios que pueden producir hacen que su utilización sea limitada. Intentos terapéuticos como el de modafinil pueden agregar alternativas más seguras y sobre todo más eficaces.

(Claudia Becerra Palars)

### Bibliografía

SACHS GS, ANDREW A, NIERENBERG AA, CALABRESE JR y cols.: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*, 356: 1711-1722, 2007.

FRYE MA, GRUNZE H, SUPPES T, McELROY SL y cols.: A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 164:1242-1249, 2007.

inmediatos que se generan en los recién nacidos cuyas madres reciben antipsicóticos atípicos al final del embarazo, evidenciando que la actividad hepática inmadura del infante es incapaz de metabolizar adecuadamente estas sustancias y sus metabolitos. Si bien hay un buen número de estudios que muestran que el haloperidol es el antipsicótico más seguro y con menos riesgos, aún no existe suficiente información respecto a los atípicos. Dado que estos medicamentos se utilizan con mucha frecuencia en la actualidad, es necesario contar con estudios adecuados que identifiquen el grado de seguridad de su uso durante el embarazo. De manera especial se requiere dar un seguimiento prolongado de los productos con el fin de determinar los posibles efectos a largo plazo.

En otro estudio prospectivo, se examinaron las tasas de nacimientos espontáneos pretérmino (< 37 semanas) entre 1820 embarazadas sin medicación, quienes manifestaron niveles elevados de ansiedad durante sus visitas de control prenatal. Todas las mujeres autoevaluaron su ansiedad por medio de una escala de 0 a 6 puntos. Los resultados se ajustaron en relación con posibles factores de confusión tales como la presencia de sangrado espontáneo antes del tercer trimestre, la condición de empleo, los antecedentes de problemas en embarazos previos, el tabaquismo y el abuso de sustancias, el índice de masa corporal, el grupo étnico, la edad y el nivel escolar.

La muestra total se dividió entre quienes manifestaron niveles bajos de ansiedad (3 o menos puntos en la escala) y quienes manifestaron niveles elevados (> 3 puntos), el último grupo tuvo una mayor probabilidad de presentar partos pretérmino espontáneamente (razón de momios ajustados: calificación de 5 puntos 1.70; calificación de 6 puntos 2.73). Este trabajo, si bien tiene limitaciones debido a la falta de instrumentos adecuados para evaluar los síntomas, así como dificultades para el control de factores de confusión, coinciden en sus resultados con los de algunos estudios previos que demuestran que la presencia de cuadros de ansiedad a lo largo del embarazo aumenta las posibilidades de que se produzcan problemas perinatales. Los datos apoyan nuevamente la necesidad de evaluar el estado de salud mental de las mujeres durante el embarazo. En el caso de la detección de alguna condición patológica, deberá determinarse la conducta terapéutica a seguir. Estos hallazgos subrayan nuevamente la necesidad de considerar el riesgo potencial de generar problemas en el producto si la condición alterada no recibe tratamiento.

Si bien las intervenciones psicosociales y de psicoterapia pueden ser adecuadas para resolver ciertos casos de depresión y de ansiedad durante el embarazo, habrá ocasiones en que el manejo farmacológico no podrá ni deberá suspenderse. El no tratar estas condiciones psiquiátricas incrementa el riesgo de generar problemas en el desarrollo fetal, durante el parto, así como en el desarrollo postnatal.

(Gabriela Villarreal Valdes)

## Bibliografía

- SURI R, ALTSHULER L, ELLEMAN G y cols.: Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. *Am J Psychiatry*, 164:1206-1213, 2007.
- NEWPORT DJ, CALAMARAS MR, DeVANE CL y cols.: Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetric outcomes. *Am J Psychiatry*, 164:1214-1220, 2007.
- ORR ST, REITER JP, BLAZER DG y cols.: Maternal prenatal pregnancy-related anxiety and spontaneous preterm birth in Baltimore, Maryland. *Psychosom Med*, 69:566-570, 2007.

## Reducción de volumen del hipocampo como consecuencia del insomnio crónico

■ A través de estudios experimentales en animales se ha documentado que la pérdida crónica del sueño tiene efectos importantes sobre los procesos de neurogénesis. En el humano, el insomnio persistente genera alteraciones en las funciones neurocognitivas y en la consolidación de la memoria dependiente de la actividad del hipocampo. Tomando en cuenta estos antecedentes, un grupo de investigadores se propuso analizar morfológicamente las imágenes cerebrales obtenidas por resonancia magnética para determinar las diferencias neuroanatómicas entre pacientes con insomnio crónico y sujetos sin problemas de sueño. Ocho sujetos (5 hombres y 3 mujeres, de edad promedio de 48.4 años) que, por medio de un reporte de auto-evaluación, manifestaron tener problemas crónicos graves para dormir, se compararon con 8 sujetos sin ningún problema relativo al sueño nocturno. Los participantes sin insomnio fueron cuidadosamente apareados por edad, género, nivel educativo e índice de masa corporal con los del grupo opuesto. Ninguno de ellos tenía antecedentes de trastornos psiquiátricos y todos presentaban un estado adecuado de salud en general. En caso de recibir algún medicamento, éste les fue suspendido por un mínimo de dos semanas previo al estudio. El análisis morfológico de las imágenes bilaterales obtenidas por resonancia magnética cerebral (1.5 tesla), se realizó con un procedimiento manual. Las regiones de interés incluyeron al hipocampo, amígdala, cíngulo anterior y corteza prefrontal dorso-lateral y orbito-frontal.

Como era de esperarse, en comparación con el grupo control, los insomnes presentaron mayor latencia en el periodo de dormir, menor duración de sueño total y peor eficacia de sueño. También mostraron una reducción significativa del volumen bilateral del hipocampo. En el resto de las regiones de interés, ninguna mostró diferencias entre los dos grupos. De acuerdo con lo que los autores concluyen de sus resultados, esta evidencia, si bien proveniente de un estudio piloto, genera la posibilidad de documentar que el insomnio crónico se asocia con las alteraciones de las estructuras cerebrales. Estos hallazgos requieren ser confirmados con muestras más amplias que integren además valoraciones neuropsicológicas y neuroendocrinas.

Una de las principales limitaciones de este trabajo es que la clasificación de insomnio crónico se estableció con parámetros de auto reporte; por lo que será indispensable su réplica con sujetos identificados como insomnes a través de estudios de polisomnografía. El insomnio crónico así mismo, podría contribuir a explicar los hallazgos similares de reducción del volumen del hipocampo en pacientes con depresión, trastorno de estrés postraumático o personalidad límite.

La información es consistente con lo previamente conocido en cuanto a que existe una relación entre el insomnio crónico y los problemas en la consolidación de la memoria dependiente de la actividad del hipocampo. Desde el punto de vista clínico, estos datos deberán ser considerados para darle importancia al tratamiento adecuado y oportuno del insomnio y evitar hasta donde sea posible su evolución a la cronicidad.

(Patricia Zavaleta Ramírez)

## Bibliografía

RIEMANN D, VODERHOLZER U, SPIEGELHALDER K y cols.: Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: A pilot study. *Sleep*, 30: 955-958, 2007.

# Asociación entre depresión y cardiopatías

■ La depresión mayor (DM) diagnosticada a través de criterios estandarizados, se ha asociado prospectivamente al infarto del miocardio (IM), y a un incremento de la morbilidad global y la mortalidad por causas cardiovasculares. Por otra parte, las rehospitalizaciones por sintomatología depresiva son frecuentemente encontradas en individuos con una incidencia aumentada de IM, de eventos cardiovasculares y de insuficiencia coronaria. A pesar de que estas asociaciones se han demostrado en forma consistente, poco se ha investigado respecto a la relación etiológica posible entre enfermedad cardiovascular y síntomas específicos de la DM. Por lo tanto, es razonable considerar de manera hipotética, que aquellos enfermos con problemas cardiovasculares y DM tendrán, en cuanto a manifestaciones depresivas, una presentación sintomática diferente en comparación con aquellos enfermos deprimidos sin trastornos cardiovasculares.

Los autores de este trabajo investigaron las diferencias socio-demográficas y las características clínicas de pacientes con DM sin síntomas psicóticos, con y sin enfermedad cardiovascular. La muestra la obtuvieron de un estudio más amplio sobre depresión, conocido como Estudio de las Alternativas de Tratamientos Secuenciales para el Alivio de la Depresión (STAR-D). Incluyeron los datos basales de 4,041 pacientes externos de ambos sexos, con un rango de edad entre 18 y 75 años. El otro criterio de inclusión fue que contaran con una calificación  $\geq 14$  en la Escala de Depresión de Hamilton de 17 reactivos.

Dentro de la información clínica y demográfica recabada, los investigadores incluyeron datos sobre el curso previo de la enfermedad, abuso actual o previo de sustancias, antecedentes de intentos de suicidio, historia familiar de trastornos afectivos, condiciones actuales de salud general e información sobre tratamientos previos y actuales. La presencia y/o antecedentes de problemas cardiovasculares así como la condición general de salud de los pacientes se determinaron por medio de la aplicación de una escala de evaluación acumulada de enfermedades. Se aplicaron también criterios diagnósticos estandarizados para determinar la gravedad de la enfermedad cardiovascular. Además, todos los sujetos evaluados completaron una escala autoaplicable sobre sintomatología depresiva.

De la información obtenida se consignaron los siguientes datos: un total de 3,464 pacientes (85.7%) no presentaron enfermedad cardiovascular concomitante a la DM. Del resto de la muestra, 333 (8.4%) presentaron problemas cardiovasculares actuales o previos de gravedad leve, 191 (4.7%) de gravedad moderada, 49 (1.2%) de gravedad intensa y 3 (0.1%) de gravedad extrema.

En comparación con los deprimidos sin cardiopatía, los sujetos con enfermedad cardiovascular habían sido tratados, en su mayoría, por médicos de atención primaria; tuvieron significa-

tivamente más antecedentes familiares de depresión y un número menor de episodios depresivos.

La presencia de cardiopatía se asoció también con síntomas de hiperexcitabilidad del sistema nervioso simpático (palpitaciones, temblor, visión borrosa, tinnitus, hiperhidrosis, disnea, escalofríos y opresión torácica). Esta asociación se mantuvo aún después de ajustar los datos de acuerdo al sexo, la edad, el grupo étnico, el empleo y el nivel educativo. También se encontró que el trastorno cardiovascular se asoció a una mayor propensión de desarrollar episodios de crisis de angustia. Por lo tanto es factible que el incremento del tono simpático sea el responsable de la mayor morbilidad y mortalidad asociada a la DM.

Este interesante estudio que aborda una compleja y riesgosa asociación patológica, debe analizarse con detenimiento. En primer lugar, es necesario tomar en cuenta que se trata de un estudio transversal, por lo cual es imposible generar inferencias sobre causalidad. Otro aspecto a considerar es que el diagnóstico de la problemática cardiovascular fue obtenido por medio de interrogatorio. Idealmente hubiese sido deseable contar con valoraciones cardiológicas completas que incluyeran estudios específicos para diagnóstico. No obstante, distintos factores de riesgo conocidos, así como otros marcadores de morbilidad cardiovascular sugieren que la asociación cardiopatía/DM puede estar mediada por diversos mecanismos patofisiológicos compartidos.

Si los datos encontrados en este estudio se corroboran por medio de estudios con diseños prospectivos, una implicación factible a considerar sería que los tratamientos para pacientes con DM que tengan enfermedad cardiovascular, deberán incluir la resolución del problema de la hiperexcitabilidad simpática, además del manejo habitual de la sintomatología depresiva.

(Josué Vázquez)

## Bibliografía

FRAGUAS R, IOSIFESCU DV, ALPERT J, y cols.: Major depressive disorder and comorbid cardiac disease: Is there a depressive subtype with greater cardiovascular morbidity? Results from the STAR\*D study. *Psychosomatics*, 8:418-421, 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

