

## Posible eficacia de la agomelatina como medicación adicional para el tratamiento de la depresión bipolar

■ Una de las hipótesis relacionada con la etiopatogenia del trastorno bipolar considera que en esta entidad se genera una alteración en la periodicidad del ritmo circadiano. Esta hipótesis está sustentada por el hallazgo de que muchos pacientes en etapas depresivas de la enfermedad presentan desfases en la concentración de melatonina a lo largo del ciclo sueño-vigilia. De hecho, los tratamientos antidepressivos exitosos se relacionan con una normalización de este fenómeno. Estas evidencias han hecho pensar a muchos investigadores que es probable que los receptores de melatonina en el cerebro puedan ser un posible blanco terapéutico para el manejo de estos enfermos. La agomelatina es un potente agonista de los receptores  $MT_1$  y  $MT_2$  de la melatonina, que presenta además un efecto antagónico sobre el receptor de serotonina  $5HT_{2C}$ . En estudios preclínicos se ha demostrado que su utilización normaliza el ritmo circadiano de animales experimentalmente desfasados. Hay varios ensayos clínicos en seres humanos que muestran que una dosis de 25 mg diarios de agomelatina tiene un claro efecto antidepressivo. Es un compuesto bien tolerado que además ayuda a normalizar los problemas de sueño de los pacientes. Con estos antecedentes los autores de este artículo se propusieron probar si la agomelatina era eficaz para el tratamiento de los pacientes bipolares tipo I que cursan por una etapa de depresión mayor. Seleccionaron a un grupo de pacientes con este diagnóstico, que estuvieran recibiendo litio ( $n = 14$ ) o valproato ( $n = 7$ ), y que cursaran con un estado depresivo con una calificación total de 18 puntos en la escala de depresión de Hamilton de 17 reactivos. A todos los pacientes se les administró en forma abierta 25 mg diarios de agomelatina durante un mínimo de seis semanas. El diseño contó además con una fase de extensión que podía durar hasta completar 46 semanas de tratamiento. Para el análisis de los datos se utilizó el procedimiento

que contabiliza a todos aquellos sujetos que tuvieran al menos una evaluación posterior a la de la línea base. El promedio de la calificación de la escala de Hamilton al inicio del estudio fue de  $25.2 \pm 5$  puntos. Con el procedimiento mencionado se encontró que 81% de los pacientes logró una mejoría marcada de la sintomatología depresiva, considerada esta como una reducción  $>50\%$  de la calificación basal de la escala de Hamilton. El 47% de ellos mostró una respuesta temprana (al final de la primera semana de tratamiento). Diecinueve pacientes ingresaron a la fase de extensión del estudio que en promedio tuvo una duración de 211 días. Once de ellos completaron un año de tratamiento.

No se presentaron abandonos del tratamiento durante la etapa aguda debido a efectos colaterales, sin embargo, a lo largo del año de tratamiento seis pacientes presentaron eventos adversos graves. Tres pacientes tratados con litio tuvieron un viraje hacia estados de hipomanía y de manía. Los autores concluyen que estos datos prelimina-

## Contenido

<b>Posible eficacia de la agomelatina como medicación adicional para el tratamiento de la depresión bipolar</b>	<b>13</b>
<b>Efecto del tratamiento antipsicótico sobre la cognición: diferencias de género en pacientes esquizofrénicos</b>	<b>14</b>
<b>La terapia electroconvulsiva en el tratamiento de las enfermedades mentales</b>	<b>15</b>
<b>Opción farmacológica para facilitar la respuesta al manejo cognitivo-conductual del trastorno obsesivo compulsivo</b>	<b>15</b>
<b>La suspensión del tratamiento durante el embarazo aumenta el riesgo de recaídas en las mujeres con trastorno bipolar</b>	<b>16</b>
<b>Soluciones al incremento de peso generado por los antipsicóticos</b>	<b>16</b>
<b>La depresión durante la perimenopausia</b>	<b>17</b>
<b>Asociación entre anomalías de la materia blanca encefálica y síntomas específicos en la esquizofrenia</b>	<b>18</b>

res, provenientes de un estudio abierto de adición, muestran que la agomelatina tiene efectividad para el control de los síntomas depresivos de la enfermedad tanto a corto como a largo plazo. Es necesario que esta evidencia se compruebe con el diseño y conducción de ensayos clínicos controlados con placebo, con procedimiento doble-ciego y en un número suficientemente amplio de sujetos.

(Claudia Becerra Palars)

### **Bibliografía**

CALABRESE JR, GUELFY JD, PERDRIZET-CHEVALLIER C y cols.: Agomelatine adjunctive-therapy for the acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord*, 9:628–635, 2007.

## **Efecto del tratamiento antipsicótico sobre la cognición: diferencias de género en pacientes esquizofrénicos**

■ Existe evidencia indiscutible de que el género modifica la presentación clínica y el curso de la esquizofrenia. La evolución suele ser más benigna en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, no existe un consenso claro en lo que respecta a las fallas neurocognitivas y a sus modificaciones por el tratamiento antipsicótico. Algunos estudios neuropsicológicos muestran que los hombres están más afectados que las mujeres, mientras que otros encuentran lo contrario, o bien no encuentran ninguna diferencia. Las explicaciones más plausibles que se han dado a estas discrepancias incluyen el que se deben a variaciones en la gravedad de la enfermedad (tanto aguda como crónica), a un tamaño insuficiente de los grupos estudiados, a sesgos de selección y al desbalance de los grupos (inclusión de más hombres que mujeres).

En el estudio que se reseña, los investigadores se propusieron evaluar las diferencias por género en la respuesta cognitiva al tratamiento en un grupo de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. De manera específica evaluaron el desempeño cognitivo entre géneros antes y después del tratamiento antipsicótico. La muestra incluyó a 70 pacientes (44 hombres y 26 mujeres) y 39 sujetos sanos (23 hombres y 16 mujeres). Los pacientes se obtuvieron de un proyecto más amplio efectuado en una universidad norteamericana para el estudio prospectivo de las etapas iniciales de la esquizofrenia. Se reclutaron a sujetos sanos lo más similar posible al grupo de pacientes con respecto a la edad y al sexo, así como al estado socioeconómico. Se les aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas (prueba de aprendizaje verbal de California, subprueba de dígitos y símbolos del WAIS, prueba de asociación oral controlada, y la prueba Benton entre otras).

Esta batería se aplicó a todos los pacientes en un momento determinado, no excediendo los 7 días previos al inicio de la instauración del tratamiento farmacológico. La evaluación de seguimiento se efectuó en promedio a los  $39 \pm 16$  días de tratamiento. Las pruebas se seleccionaron de acuerdo a la información existente que ha demostrado de manera confiable que existen pruebas específicas para evaluar la cognición tanto en mujeres como en hombres. Los autores postularon la hipótesis de que las mujeres esquizofrénicas mostrarían una mejoría en las pruebas que han demostrado selectividad femenina y un decremento en las de selectividad masculina, mientras que para los hombres postularon lo contrario.

Lo que encontraron fue un patrón de respuesta cognitiva diferente entre hombres y mujeres pero que no corroboró la hipótesis en su totalidad: mientras las mujeres mejoraron su desempeño en las pruebas femeninas y lo empeoraron en las masculinas, los hombres no mostraron cambios en las femeninas y mejoraron en las masculinas cuando se eliminaron, en estas últimas, las pruebas de función motora. Estos hallazgos de mejoría, que se encontraron específicamente en las mujeres en relación a las pruebas cognitivas «femeninas», indican que existen efectos de «normalización» post-tratamiento que son específicos de cada género. Sin embargo, una limitación del presente estudio es que está basado en un diseño de «observación» y por lo tanto sin un control sobre las medicaciones que recibieron las mujeres. Para reducir esta limitación, los autores efectuaron una serie de análisis «*post-hoc*» que no revelaron diferencias cognitivas en las mujeres entre la risperidona y el haloperidol, si bien lo reducido de la muestra no permitió obtener diferencias significativas. Los investigadores mencionan que en la actualidad existen estudios que demuestran que los antipsicóticos generan cambios en la prolactina, producen efectos similares en los niveles de estrógenos de las esquizofrénicas.

En conclusión, el presente trabajo determinó las diferencias por género en la respuesta cognitiva a la medicación antipsicótica en una muestra relativamente amplia de enfermos esquizofrénicos vírgenes al tratamiento. Una de las posibles explicaciones para entender los resultados es que es factible que en las mujeres, durante la psicosis aguda, se reduzca el efecto de los estrógenos sobre la regulación neural. Por lo tanto, el tratamiento antipsicótico permitiría una normalización en la capacidad hormonal para producir efectos de activación en los sistemas neurales, explicando entonces las diferencias observadas. Si bien los autores aceptan que otros elementos pueden estar presentes para explicar estas diferencias, consideran importante la observación para comprender mejor la interacción hormonal en el efecto de los antipsicóticos y sus consecuencias sobre la cognición, y de esa manera tomar medidas preventivas en los tratamientos. También consideran que en futuros estudios será necesario contar con diseños más específicos y con pruebas neuropsicológicas más precisas para poder evaluar sin sesgos el efecto de los fármacos sobre la función cognitiva.

(Rafael López Sánchez)

## Bibliografía

RUBIN LH, HAAS GL, KESHAVAN MS, y cols.: Sex difference in cognitive response to antipsychotic treatment in first episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*, 33:290-297, 2008.

# La terapia electroconvulsiva en el tratamiento de las enfermedades mentales

■ La reciente aparición de un libro sobre la historia del tratamiento electroconvulsivo (TEC) es un acontecimiento que debe ser recibido con interés por parte de quienes ejercen la clínica psiquiátrica, ya que después de muchos años de descalificaciones y malas interpretaciones, coloca a esta efectiva modalidad de tratamiento en el lugar que le corresponde. Los autores, un historiador y un clínico experimentado, hacen el recuento histórico de la aparición y evolución de la TEC a lo largo del tiempo, y de cómo su utilización ha atravesado por periodos de aceptación, rechazo y nueva aceptación por parte de la comunidad científica y del público lego. Su historia cubre desde el periodo del uso del alcanfor para inducir convulsiones en ciertos pacientes refractarios a los tratamientos de ese entonces, hasta las investigaciones actuales que han dilucidado cómo aplicar de manera óptima el paso de la corriente eléctrica convulsiva, por medio de la modificación de la posición de los electrodos, la duración y forma del impulso eléctrico, así como de las dosis.

A lo largo del libro se cita en diversas ocasiones al doctor Max Fink, quien, a consideración de los autores, ha sido el psiquiatra responsable de mantener a la TEC como un procedimiento respetable y justificado dentro de las opciones terapéuticas en la psiquiatría. En forma específica, enfatizan cómo un tratamiento de este tipo es superior a las intervenciones psicofarmacológicas en casos severos de depresión melancólica, de catatonía, de manía e inclusive de esquizofrenia fármaco-resistente. Considerando que no es un libro de texto, hacen también un recuento razonablemente bueno de la evidencia científica sustentable con respecto a su rapidez de acción (en comparación con los psicofármacos) y a su elevada tasa de respuesta. No omiten mencionar inclusive la aparición de las nuevas terapias «somáticas» que incluyen a la estimulación magnética transcraneal, a la estimulación del nervio vago y a la estimulación cerebral profunda.

De manera particular se describe el periodo transcurrido aproximadamente entre 1960 y 1980, en el que el tratamiento padeció de una importante descalificación. Consideran que en ello tuvo que ver la información incorrecta que el público recibió a través de un buen número de obras cinematográficas de ese entonces, además de la opinión sesgada de varios clínicos que denigraban el procedimiento. La historia se complementa con alguna información sobre la eficacia comprobada de la TEC en distintos padecimientos. Con respecto a la depresión, la historia de la terapia muestra que

la mayor parte de los ensayos clínicos comparativos se hicieron hasta antes de 1965. A partir de entonces el número de estos estudios se ha reducido de manera importante. En cuanto a su eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia el panorama no es muy diferente: los estudios publicados son pocos, algunos de ellos demostrando que su aplicación en conjunto con el uso de antipsicóticos parece ser superior a la aplicación exclusiva del fármaco. Si bien el libro es un recuento histórico de la evolución de la TEC a lo largo del tiempo, su importancia radica en que vuelve a colocar en el interés científico de la psiquiatría a una alternativa terapéutica que debe ser considerada como de gran eficacia, y que por lo tanto debe ser utilizada para la resolución de aquellas entidades clínicas complejas y de respuesta parcial o limitada a otras intervenciones.

(Carlos Berlanga)

## Bibliografía

SHORTER E, HEALY D: *Shock Therapy: A history of electroconvulsive treatment in mental illness*. Rutgers University Press. New Brunswick, NJ, 2007. ISBN 978-0-8135-4169-3.

# Opción farmacológica para facilitar la respuesta al manejo cognitivo-conductual del trastorno obsesivo compulsivo

■ El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es una entidad clínica de difícil respuesta a los tratamientos tanto farmacológicos como de psicoterapia. Dentro de las modalidades de la terapia cognitivo-conductual, las técnicas de exposición y de prevención de respuesta son las que han demostrado mayor eficacia. Sin embargo, casi una cuarta parte de todos los pacientes que se someten a estos procedimientos los abandonan prematuramente debido a que implican un considerable esfuerzo y a que, por otra parte, en las etapas iniciales, generan niveles elevados de ansiedad. Hasta el momento actual no se ha demostrado que el combinar esta terapia con el uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina produzca un efecto más potente, por lo que ha sido del interés de los investigadores en este campo buscar otras opciones farmacológicas que permitan reducir los abandonos en las etapas tempranas del tratamiento conductual. Un trabajo reciente buscó demostrar si la D-ciclo-serina (DCS), un antibiótico utilizado para el tratamiento de la tuberculosis, pudiera tener un efecto favorable en la respuesta temprana de la terapia cognitivo-conductual en pacientes con TOC. La DCS incrementa la actividad glutamatérgica del Sistema Nervioso al actuar sobre el sitio funcional de la glicina del receptor NMDA de glutamato.

El estudio incluyó a 32 pacientes con TOC a quienes se les administró al azar 125 mg de DCS o bien placebo, dos horas antes de cada una de las 10 sesiones de terapia cognitivo-conductual que recibieron. El procedimiento de la terapia con-

sistió en la exposición creciente a aquellos estímulos que para los pacientes resultaran generadores de conducta ritual (previsión de respuesta). Una vez que la terapia lograba reducir en un 50% el malestar generado por el estímulo, se pasaba al siguiente paso. A partir de la cuarta sesión, la reducción en el malestar subjetivo inducido por el estímulo fue significativamente mayor en los sujetos que recibieron DCS, cuando se les comparó con los que recibieron placebo. Sin embargo, tanto al final del estudio como a los tres meses de seguimiento, ambos grupos mostraron reducciones equivalentes en cuanto a los síntomas de TOC. Del total de los pacientes que recibieron el fármaco, sólo 6% abandonó el estudio, mientras que en el grupo que recibió placebo la tasa de abandono fue de 35%.

La teoría que sustenta el uso de la terapia conductual para el tratamiento del TOC, sostiene que los síntomas se controlan si se extingue el temor condicionado por medio del acoplamiento del estímulo aversivo con procedimientos de control y de relajación. De acuerdo a ciertas teorías bioquímicas, el incremento de la neurotransmisión mediada por el glutamato facilita el desarrollo de los procesos de neuroplasticidad que son necesarios para reordenar las conexiones entre la percepción y las respuestas al estímulo. De confirmarse estos hallazgos en estudios futuros, el uso de la DCS se podrá implementar para generar una respuesta más temprana a las intervenciones conductuales y evitar así que los pacientes se desmotiven y abandonen el tratamiento antes de tiempo.

(Mónica del Río Cabrero)

### **Bibliografía**

KUSHNER MG, KIM SW, DONAHUE C y cols.: D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 62: 835-838, 2007.

## **La suspensión del tratamiento durante el embarazo aumenta el riesgo de recaídas en las mujeres con trastorno bipolar**

■ Una de las decisiones a las que se enfrenta el clínico que trata a mujeres con trastorno bipolar, es la de determinar si mantiene o suspende los tratamientos cuando las pacientes se embarazan. Existen muchas opiniones al respecto por lo que la aparición de un estudio que valoró el riesgo de recaídas si se suspenden los fármacos, parece definir con mayor claridad estos criterios. Los autores calcularon el riesgo de recurrencia a cualquier tipo de episodio afectivo en una muestra de mujeres que mantuvieron unas y suspendieron otras los estabilizadores del ánimo durante el periodo de gestación. Fundamentan el interés de su trabajo en el hecho de que existen muchas lagunas de conocimiento en este tema y que, por lo general, la tendencia de la mayoría de los clínicos es suspender todo tratamiento y evitar así el riesgo de generar malformaciones. Además, es muy frecuente que las mismas pacientes, por un temor similar, decidan dejar de recibirlo.

Se estudió a un total de 89 embarazadas con el diagnóstico de trastorno bipolar, de las cuales 62 suspendieron su trata-

miento inmediatamente después de saber que estaban en gestación, tanto por decisión propia como por indicación médica. La edad promedio del grupo fue de 32.7 años y 60% recibía al menos dos psicofármacos desde antes del embarazo. Al final del seguimiento, 70.8% de las mujeres presentó al menos un episodio a lo largo del embarazo. De este total, 85% correspondió a quienes habían suspendido los tratamientos, y 15% a quienes los habían mantenido. Estos datos muestran que si se abandonan los fármacos el riesgo a la recurrencia se incrementa de dos a tres veces, si se les compara con las que lo mantienen. Por otra parte, las mujeres que suspendieron sus tratamientos pasaron 40% del tiempo de su embarazo con manifestaciones del padecimiento, mientras que esto sólo sucedió en 8.8% de las mujeres que lo continuaron. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia fue de 9 semanas para quienes suspendieron y de 40 semanas para quienes lo mantuvieron. Un dato interesante fue que aquellas pacientes que suspendieron más súbitamente su tratamiento (en menos de 15 días), tuvieron un riesgo a recaer de 50% dentro de las dos primeras semanas después de la suspensión; en tanto que este mismo nivel de riesgo se presentó hasta 22 semanas después en quienes lo suspendieron más lentamente. Setenta y cuatro por ciento de las recurrencias fue de tipo depresivo y 47% se presentó durante el primer trimestre. Un análisis adicional mostró que los factores que tuvieron mayor predicción de recurrencia fueron: enfermedad bipolar tipo II, inicio del padecimiento en edad temprana, número elevado de recurrencias por año, uso de antidepresivos y uso de anticonvulsivos como estabilizadores.

Estos resultados, concluyen los autores, llevan a considerar que debido al elevado riesgo de morbilidad materna asociada a la suspensión de los tratamientos y a la falta de certeza de que estos medicamentos generen un impacto negativo en el desarrollo fetal, es aconsejable que el clínico haga un adecuado balance de riesgos y beneficios para normar su criterio en cuanto a la decisión de continuar o suspender el tratamiento.

(Margarita Horta Carrillo)

### **Bibliografía**

VIGUERA AC, WITHFIELD T, BALDESSARINI RJ y cols.: Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*, 164:1817-1824, 2007.

## **Soluciones al incremento de peso generado por los antipsicóticos**

■ El aumento de peso es un efecto colateral que se presenta en un buen número de pacientes psiquiátricos que recibe antipsicóticos y que se asocia a una amplia variedad de complicaciones médicas. En este trabajo, los autores se propusieron probar la eficacia del estilo de vida y del uso de metformina para reducir el incremento ponderal y las anomalías de sensibilidad a la insulina secundarias al uso de estos fármacos. Diseñaron un ensayo clínico controlado que reclutó a un total de 128 pacientes adultos con el diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia que recibían diversos tipos de antipsicóticos. Quienes

mostraron un incremento de al menos 10% del peso corporal pre-tratamiento, fueron asignados a uno de cuatro grupos. Continuando con el mismo manejo antipsicótico, el primer grupo recibió placebo, el segundo 750 mg diarios de metformina, el tercero la misma dosis de metformina más una intervención psicosocial para mejorar el estilo de vida y finalmente el cuarto grupo sólo recibió la información para mejorar el estilo de vida. Una vez asignados los grupos, se hizo un seguimiento a lo largo de doce semanas. Las medidas primarias de desenlace fueron el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, los niveles de insulina y el índice de resistencia a la insulina.

Al final del seguimiento todos los pacientes mantuvieron una condición relativamente estable de recuperación del cuadro psicótico. El grupo que recibió metformina más la intervención para mejorar el estilo de vida, disminuyó en promedio 1.8 el índice de masa corporal, 3.6 el índice de resistencia a la insulina y 2.0 cm. la circunferencia de la cintura. El grupo que recibió exclusivamente metformina modificó en promedio 1.2 el índice de masa corporal, 3.0 el índice de resistencia a la insulina y 1.3 cm. la circunferencia de la cintura. Quienes recibieron la intervención para mejorar el estilo de vida más placebo redujeron 0.5 el índice de masa corporal, 1.0 el índice de resistencia a la insulina y 0.8 cm la circunferencia de la cintura, mientras que quienes recibieron sólo placebo incrementaron 1.2 el índice de masa corporal, 0.4 el índice de resistencia a la insulina y 2.2 cm. la circunferencia de la cintura. La combinación de metformina e intervención para mejorar el estilo de vida fue superior a la metformina sola y a la intervención para mejorar el estilo de vida más placebo, en reducir el peso, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura.

Los resultados obtenidos muestran que el uso de la metformina puede ser de utilidad para reducir el riesgo de incremento de peso y de modificaciones metabólicas en pacientes esquizofrénicos que reciben diversos tipos de antipsicóticos. El asociar el fármaco con una intervención psicosocial para que el paciente mejore su estilo de vida (dieta, ejercicio, etc.), resultó ser la mejor alternativa para el control de estos parámetros. Sin embargo, la utilización exclusiva de metformina fue mejor que la intervención para mejorar el estilo de vida en cuanto al control de peso y las medidas de función metabólica. Con los cuidados y la vigilancia médica adecuada, que descarte cualquier contraindicación de su uso, esta alternativa puede ser de utilidad para resolver un problema que enfrentan muchos pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con antipsicóticos.

(Josué Vasquez Medina)

### **Bibliografía**

WU RR, ZHAO SP, JIN H: Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299(2):185-193, 2008.

## **La depresión durante la perimenopausia**

■ El periodo perimenopáusico en el ciclo vital femenino se establece cuando las menstruaciones empiezan a presentar irregularidades, lo cual sucede habitualmente entre los 45 y 49 años de edad. De acuerdo con la OMS, la menopausia se inicia cuando han pasado 12 meses de amenorrea después del último ciclo,

lo que ocurre en promedio a los 50 años de edad. Si bien en la menopausia los niveles de la hormona folículo estimulante (HFS) superan los 40 mIU/ml, con variaciones interindividuales, la determinación del periodo se establece básicamente por la historia clínica más que por parámetros de laboratorio. El estudio de los trastornos del ánimo en la etapa de la menopausia ha enfrentado problemas de tipo metodológico debido a la heterogeneidad diagnóstica y endocrina. Los estudios más rigurosos, que utilizan procedimientos estandarizados de diagnóstico y de seguimiento, apoyan la existencia de una asociación entre la depresión mayor, la menopausia y sus etapas de transición. Debido a que el inicio de la depresión ocurre en el periodo de tiempo cuando los niveles de HFS se incrementan, se ha postulado la existencia de un mecanismo endocrino involucrado en los procesos etiopatológicos de la depresión durante la perimenopausia. Este mecanismo incluye el efecto de la supresión de los niveles de estradiol y el inicio reciente de una condición de hipogonadismo. Hay evidencia suficientemente sustentada de que en las clínicas de menopausia las alteraciones del ánimo son el principal motivo de consulta. Se calcula que casi la mitad de las mujeres que reciben atención en estas clínicas tiene manifestaciones depresivas y una tercera parte experimentó sus primeros síntomas (ánimo bajo y problemas para dormir) en la etapa de la perimenopausia. Así también se ha establecido que las mujeres que presentan manifestaciones depresivas durante la transición a la menopausia, tienen características de vulnerabilidad fisiológica en el sentido de que han presentado episodios previos en otras etapas de su vida. También es común encontrar en ellas antecedentes familiares de este tipo de padecimientos.

Los trabajos dirigidos a probar si el reemplazo hormonal tiene un impacto favorable para mejorar los síntomas del ánimo en las mujeres menopáusicas encuentran resultados muy variables que dependen del diagnóstico psiquiátrico, de los síntomas menopáusicos, de las dosis y el tipo de estrógenos y progestero-na utilizados, y de la duración del tratamiento. Hay algunas publicaciones en la bibliografía científica que indican que las mujeres con depresión crónica que reciben reemplazo hormonal responden favorablemente al tratamiento con antidepresivos tricíclicos. Por otra parte hay evidencia de que con los inhibidores de la recaptura de la serotonina (ISRS), se logra un efecto similar sólo si se agregan estrógenos. Esto se debe presumiblemente a que, según se ha demostrado en modelos animales, las hormonas modulan a los receptores postsinápticos de serotonina y hacen más potente el efecto de los antidepresivos. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que este efecto diferencial entre tricíclicos e ISRS, está presente solamente en las perimenopáusicas y no en las posmenopáusicas. Indudablemente, al tomarse la decisión de administrar hormonas gonadales se deben considerar los posibles factores de riesgo. De manera particular, las mujeres perimenopáusicas están en riesgo de presentar un episodio inicial o una recurrencia de depresión mayor, y este riesgo es mayor en mujeres con antecedentes de episodios previos o con familiares que sufren de este trastorno. Los síntomas suelen presentarse con elementos de melancolía, agitación, manifestaciones somáticas o trastornos del sueño. El riesgo mayor de presentar depresión en la perimenopausia se ha asociado más con los cambios hormonales que con las condiciones ambientales. Si bien la pérdida de la fertilidad, las modificaciones en el estilo de vida, los cambios corporales y la declinación de las funciones de maternidad, son elementos que pueden actuar como precipitadores de los cuadros en las mujeres fisiológicamente vulnerables. No obstante, es necesario hacer notar que para algunas mujeres estos cam-

bios resultan favorables en el sentido de darles nuevas opciones de vida y de generar una condición de mayor independencia personal.

De acuerdo a esta revisión, el tratamiento de reemplazo con estrógenos puede reducir los trastornos vasomotores y mejorar el sueño, pero no se ha demostrado de manera convincente que, como monoterapia, sea eficaz para el tratamiento de los trastornos depresivos. En ciertas pacientes refractarias a los tratamientos antidepressivos convencionales, el agregar estrógenos puede incrementar la potencia del efecto o bien reducir el tiempo de inicio de la acción terapéutica. Por otra parte, la progesterona puede incrementar los síntomas depresivos en mujeres con antecedentes de episodios previos. Es recomendable que si se decide intentar un tratamiento hormonal para la depresión, éste deberá hacerse previa valoración y seguimiento ginecológico para evaluar riesgos y vigilar la aparición de posibles efectos indeseables que se puedan presentar en el útero, las glándulas mamarias o en el sistema cardiovascular.

(Gabriela Villarreal Valdés)

### **Bibliografía**

PERRY LB: Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*, 165: 23-27, 2008.

## **Asociación entre anomalías de la materia blanca encefálica y síntomas específicos en la esquizofrenia**

■ La hipótesis de desconexión en la esquizofrenia postula que la patofisiología de la enfermedad es, en parte, consecuencia de fallas de asociación a nivel sináptico, particularmente en aquellos sistemas cerebrales responsables del aprendizaje emocional y de la memoria. Hay varios estudios de imágenes cerebrales que demuestran que los pacientes esquizofrénicos presentan anomalías en algunas fibras específicas de la sustancia blanca, lo cual se asocia con la presencia de síntomas positivos más graves. La investigación de la integridad de la sustancia blanca en la esquizofrenia y la relación de sus alteraciones con los síntomas específicos del padecimiento, puede abrir una nueva vía para ampliar el estudio de las bases neurobiológicas de esta enfermedad. Un cierto número de estudios han aplicado el procedimiento de tensor de difusión (TD) en las imágenes obtenidas por medio de resonancia magnética, procedimiento que es sensible para identificar la integridad de la materia blanca en pacientes con alteraciones esquizofrénicas. El método de TD permite estudiar la estructura axonal y la integridad de los tractos, midiendo la difusión aleatoria de agua a través de las fibras neurales, cuantificada a su vez por el método de anisotropía fraccional (AF).

Debido a las grandes variaciones individuales en la sintomatología que presentan los esquizofrénicos, estos trabajos se han orien-

tado a determinar si también existe una posible heterogeneidad en la patofisiología subyacente. De esta forma se ha examinado la relación entre síntomas específicos y la información generada por el procedimiento de TD. Para ello se han analizado los síntomas de manera individual, agrupados de acuerdo a sus características y a las manifestaciones clínicas identificadas por medio de la aplicación de pruebas de habilidad cognitiva.

En este trabajo, un grupo de investigadores efectuó estudios de imágenes por medio del TD a 25 sujetos con esquizofrenia y 25 sujetos sanos como grupo de control comparativo; en este último grupo se incluyeron a personas sin padecimientos psiquiátricos y comparadas por edad con los enfermos. A los pacientes se les aplicó la escala PANNS como procedimiento para evaluar la sintomatología y su gravedad. De acuerdo con los resultados encontrados, el grupo conformado por los pacientes mostró comparativamente con el grupo control, reducciones significativamente mayores en la AF de múltiples tractos de fibras de sustancia blanca. De manera particular, las deficiencias se observaron en las fibras de proyección cortico-pontinas y cortico-espinales, así como en las fibras de asociación del cíngulo. Con la aplicación de un análisis de regresión se encontró una correlación negativa entre los valores de la AF y las calificaciones de los síntomas positivos del PANNS, en algunos de los tractos evaluados. Esto fue particularmente evidente en el fascículo uncinado izquierdo, en el estrato sagital derecho y en el fascículo longitudinal superior izquierdo.

Esta información que de cierta manera es preliminar, orienta a considerar que será muy importante en estudios futuros investigar la fisiopatología utilizando la medición de síntomas y su correlación con alteraciones estructurales, con la finalidad de poder asociar deficiencias específicas con manifestaciones sintomáticas particulares.

(Francisco Romo Nava)

### **Bibliografía**

SKELLY LR, CALHOUN V, MEDA SA y cols.: Diffusion tensor imaging in schizophrenia: relation to symptoms. *Schizophr Res*, 98: 157-162, 2008.

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

