

## Eficacia de la olanzapina en dosis altas para la esquizofrenia resistente. Estudio comparativo con clozapina

■ A pesar de que la clozapina tiene ciertas restricciones de uso debido a sus efectos colaterales, se considera como el fármaco de elección para los pacientes esquizofrénicos cuyos síntomas psicóticos no responden adecuadamente a otros antipsicóticos. Por otra parte, existe controversia sobre la eficacia de la olanzapina a dosis altas (>10-20 mg/día) como una posible alternativa para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria a otros fármacos. Este es el primer estudio publicado en donde se compara la eficacia y la tolerancia entre la olanzapina a dosis altas (25-45 mg/día) y la clozapina (300-900 mg/día) en pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos que contaran con el antecedente de no haber respondido adecuadamente a tratamientos previos con otros antipsicóticos.

El diseño consistió en un ensayo clínico de seis meses de duración, con procedimiento doble ciego y con grupos paralelos de tratamiento. El objetivo principal fue determinar si existían diferencias en cuanto a eficacia y tolerancia entre la clozapina y la olanzapina en esquizofrénicos refractarios a intentos terapéuticos previos. Las medidas de su eficacia incluyeron los cambios en las manifestaciones psicopatológicas, el desempeño cognitivo y los parámetros de tolerancia definidos a través de la presencia de efectos colaterales. Las dosis promedio administradas fueron: 34 mg/día de olanzapina (n = 19) y 564 mg/día de clozapina (n = 21). Los diagnósticos se establecieron con los criterios del DSM-IV y se determinó la condición de resistencia terapéutica identificando las fallas de tratamientos previos siempre y cuando se corroborara que se administraron adecuadamente en términos de dosis y tiempos suficientes. Ambos grupos de tratamiento mostraron una respuesta terapéutica similar en múltiples medidas de psicopatología. Esta respuesta se presentó a lo largo del periodo comprendido entre la semana 6 y los seis meses de tratamiento. Sin embargo, al

valorar el funcionamiento global, los sujetos más recuperados fueron los que recibieron clozapina. La mejoría en diversos dominios de la cognición fue igualmente similar para ambos grupos. No se encontraron diferencias en el nivel de mejoría en las pruebas de memoria inmediata, de asociación de palabras y de sustitución de dígitos. No hubo diferencias tampoco en la inducción de efectos extrapiramidales y la olanzapina generó un mayor incremento de peso corporal. Los autores concluyen que sus resultados indican que la olanzapina, a dosis mayores de las habitualmente utilizadas, es igual de eficaz que la clozapina para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos resistentes al tratamiento. Sin embargo, es necesario considerar que el tamaño limitado de la muestra no permite llegar a conclusiones definitivas. Por otra parte, es importante considerar que los efectos secundarios de tipo metabólico que causa la olanzapina, pueden limitar su utilización.

## Contenido

<b>Eficacia de la olanzapina en dosis altas para la esquizofrenia resistente. Estudio comparativo con clozapina</b>	<b>25</b>
<b>¿Qué determina el uso crónico de benzodiazepinas en sujetos de edad avanzada? Resultados de un estudio longitudinal</b>	<b>26</b>
<b>La adición de aripiprazol en el tratamiento de la depresión resistente</b>	<b>27</b>
<b>Los síntomas del trastorno bipolar a lo largo de las distintas fases del ciclo menstrual</b>	<b>28</b>
<b>Asociación entre entorno familiar pobre y esquizofrenia</b>	<b>28</b>
<b>Antidepresivos en niños y adolescentes: tiempo necesario de tratamiento para prevenir recaídas</b>	<b>29</b>
<b>Receptor de neuroquinina-1: posible blanco terapéutico para el tratamiento del alcoholismo</b>	<b>30</b>

Hay otros aspectos por comentar sobre este trabajo para comprender el por qué de sus resultados. Farmacodinámicamente, ambos compuestos tienen un perfil muy similar en cuanto a afinidad por los receptores de las aminas biogénicas, con sólo algunas diferencias sobre todo en lo que concierne a la afinidad por los receptores 5HT<sub>2</sub> y los muscarínicos (el principal metabolito de la clozapina es un potente antagonista del receptor muscarínico M<sub>1</sub> y un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>). Por lo tanto, una explicación para comprender el resultado similar de ambos fármacos en este estudio es que la olanzapina a dosis más altas (y por lo tanto con la mayor participación de sus metabolitos) interactúa con un perfil de receptores similar al de la clozapina. Otra explicación puede ser farmacocinética: es posible que por alguna razón todavía no conocida, los esquizofrénicos resistentes metabolizan más rápidamente a la olanzapina por lo que las dosis altas favorecen que se alcancen concentraciones terapéuticas. Una tercera explicación involucra a los aspectos farmacogenéticos. No se puede descartar que los pacientes resistentes tengan un polimorfismo de nucleótido único (SNP) que interfiera con la acción de la olanzapina y que por lo tanto se requieran dosis mayores para superar esta interferencia. Estas consideraciones indican por lo tanto, que para poder comprobar los presentes resultados se deberán hacer estudios más amplios, con un mayor número de participantes y sobre todo, con el concurso de otros parámetros farmacológicos que ayuden a entender mejor la acción de estos medicamentos.

(Rafael López Sánchez)

### **Bibliografía**

MELTZER HY, BOBO WV, ROY A y cols.: A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 69: 274-285, 2008.

## **¿Qué determina el uso crónico de benzodiazepinas en sujetos de edad avanzada? Resultados de un estudio longitudinal**

■ Es bien conocido que el uso de benzodiazepinas en sujetos de edad avanzada implica mayores riesgos debido a que hay más posibilidades de inducción de efectos adversos. De acuerdo a lo que se conoce a partir de los estudios publicados en el campo de la farmacología clínica, el uso de estos medicamentos en la población general se incrementa en relación directa con la edad avanzada, con el hecho de pertenecer al sexo femenino y con tener una pobre salud tanto física como mental. El seguimiento y la observación de sujetos que empezaron a recibir benzo-

diazepinas y que las mantuvieron a largo plazo, encuentra que las enfermedades orgánicas de evolución crónica, el dolor persistente y los niveles continuamente elevados de estrés, son factores que contribuyen al mantenimiento de estos medicamentos por periodos de tiempo prolongados. Es indiscutible por lo tanto, que el riesgo de generar efectos adversos con el uso de benzodiazepinas en ancianos es elevado, por lo que es necesario que el clínico cuente con elementos fiables para identificar a quienes corren un mayor riesgo. Los autores de este trabajo decidieron investigar qué factores relacionados con la salud y con las condiciones sociales, podrían predecir mayores probabilidades de efectos adversos a largo plazo en un grupo de sujetos de edad avanzada que empezaran a recibir benzodiazepinas.

El trabajo consistió en un estudio de cohorte que incluyó un total de 5364 sujetos de edad avanzada (≥57 años). Se contó con información proveniente de sus registros clínicos sobre el tipo de fármacos que recibieron a lo largo de 12 años. El uso crónico de benzodiazepinas se definió como la administración de estos fármacos durante al menos 180 días al año. Se determinó la asociación de distintas variables sociales, psiquiátricas y orgánicas con el uso crónico, por medio de un análisis Cox para determinar riesgo. La predicción de un uso prolongado se asoció a la presencia de síntomas depresivos, hipertensión, dolores articulares y a la percepción de un mal estado de salud física. Al analizar por separado a un subgrupo de participantes que tuvo al menos una prescripción de estos compuestos a lo largo de un año, el único factor de predicción de uso crónico fue la presencia de dolor articular. De manera interesante, el vivir solo fue un elemento que evitó el uso crónico.

El artículo concluye señalando que los ancianos con malas condiciones de salud, tanto física como mental, tienen más probabilidades de recibir benzodiazepinas en forma crónica. El que en estos individuos vivir solos sea un aspecto que reduce este riesgo, lo consideran como la participación que tienen los factores sociales en el patrón de utilización de estos medicamentos. Es muy probable que quienes los rodean, cuando viven acompañados, prefieran mantenerlos bajo control y por lo tanto influyan en los médicos para las prescripciones. Por otra parte, muy pocas características pudieron predecir el uso crónico de benzodiazepinas una vez que se extendió la primera prescripción. El interés de esta investigación radica en que es el primer estudio longitudinal que analiza los factores que determinan la persistencia de administración de benzodiazepinas en sujetos de edad avanzada, y que alertan al clínico a hacer un uso racional y adecuado de estos medicamentos con la finalidad de reducir riesgos.

(Gabriela Villarreal Valdés)

### **Bibliografía**

LUIJENDIJK H J, TIEMEIER H, HOFMAN A y cols.: Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly: A longitudinal study. *Brit J Clin Pharmacol*, 65 (4):593-599, 2008.

# La adición de aripiprazol en el tratamiento de la depresión resistente

■ La falta de respuesta al tratamiento antidepresivo (TAD) es frecuente en la práctica clínica y es un factor con implicaciones en la salud pública. Se calcula que cerca de 60% de los pacientes deprimidos no responden satisfactoriamente al TAD. Con la finalidad de mejorar la tasa de respuesta y de lograr niveles más altos de remisión en estos pacientes, se han implementado diversas alternativas terapéuticas que incluyen la combinación de medicamentos y el incremento de la potencia de los mismos. Recientemente se han empezado a utilizar cada vez con mayor frecuencia los antipsicóticos atípicos como tratamientos agregados a los antidepresivos para lograr un efecto más potente. El aripiprazol, uno de estos compuestos, con un perfil farmacológicamente distinto al de los demás, ha sido motivo de particular interés como alternativa adicional. Este antipsicótico atípico actúa como un agonista parcial de los receptores de dopamina  $D_2$ ,  $D_3$  y de serotonina  $5-HT_{1A}$ , y como antagonista de los receptores serotoninérgicos  $5-HT_{2A}$ . Este perfil le confiere rasgos farmacológicos compatibles con lo que se podría considerar como de efecto antidepresivo, ya que muchos otros medicamentos que mejoran a la depresión comparten el mismo perfil.

Ciertos estudios muestran que el aripiprazol agregado a los antidepresivos convencionales es eficaz para hacer responder a pacientes resistentes al TAD, o a aquellos que responden parcialmente. Este estudio consistió en un ensayo clínico multicéntrico, con procedimiento dobleciego y asignado al azar, que incluyó a un grupo de comparación con placebo y que se llevó a cabo en 36 centros de investigación de los Estados Unidos de Norteamérica. El procedimiento incluyó tres fases consecutivas: en la primera se evaluaron pacientes potencialmente elegibles a participar, durante un periodo de entre 7 y 28 días de duración. En esta fase, en quienes se corroboró que cursaban con un episodio depresivo mayor, y con una calificación  $\geq 18$  en la Escala de Depresión de Hamilton de 17 reactivos (EDH-17) y que no tuvieran antecedentes de 3 o más intentos fallidos de TAD, fueron seleccionados y pasaron a la siguiente fase de 8 semanas de duración. En ésta se les administró TAD de acuerdo al criterio del clínico encargado del caso; se consideraron tratamientos previos, respuesta y tolerancia, llegando obligadamente a partir de la cuarta semana a las siguientes dosis: escitalopram (10-20 mg/día), fluoxetina (20-40 mg/día), paroxetina de liberación controlada (37.5 a 50 mg/día), sertralina (100-150 mg/día) o venlafaxina de liberación controlada (150-225 mg/día). La respuesta al tratamiento se definió como una reducción  $\geq 50\%$  de la calificación de la EDH-17, una calificación  $< 14$  en esta misma escala o una calificación en la escala de Impresión Clínica Global (ICG)  $< 3$ . Quienes no lograron estos índices de respuesta pasaron finalmente a la tercera fase de 6

semanas de duración y con procedimiento dobleciego. En esta fase, de manera aleatoria y en proporción 1:1, se les asignó a continuar con el mismo antidepresivo agregándose placebo o bien agregándose aripiprazol.

En total 1151 sujetos fueron valorados, de los cuales 830 reunieron los criterios de elegibilidad y 651 se incluyeron en la segunda fase. De éstos, 266 (41%) lograron responder. El resto, un total de 381, pasaron a la tercera fase recibiendo placebo ( $n = 190$ ) o aripiprazol ( $n = 191$ ). El 85% de los pacientes terminó el estudio. La dosis promedio de aripiprazol administrada a todos los sujetos fue de 11 mg/día. Quienes recibieron el antipsicótico tuvieron una mejoría significativamente mayor al término del estudio, en comparación con los que recibieron placebo (reducción de la calificación de la Escala Montgomery-Asberg de Depresión de -8.5 y -5.7 respectivamente;  $p = 0.001$ ). Comparados con los que recibieron placebo, los deprimidos que recibieron aripiprazol presentaron un índice mayor de remisión, el cual se inició a partir de la segunda semana y se mantuvo hasta el final del estudio (15.2% y 25.4% respectivamente;  $p = 0.016$ ). En total, 120 sujetos (63.2%) del grupo placebo y 154 (81.5%) del grupo aripiprazol presentaron al menos un efecto adverso. Entre éstos, los que se presentaron en el grupo aripiprazol con una incidencia al menos doble que en el grupo placebo fueron acatisia (25.9% vs 4.2%), fatiga (10.1% vs 3.7%), inquietud (9.5% vs 0.5%), insomnio (7.4% vs 1.6%), temblor (6.3% vs 2.6%) y constipación (5.3% vs 2.6%). Siete pacientes abandonaron el tratamiento por intolerancia en el grupo aripiprazol, mientras que dos lo hicieron en el grupo de placebo. No hubo diferencias intergrupales en cuanto a resultados de estudios de laboratorio o de gabinete.

Los resultados del estudio muestran que el aripiprazol adicionado a un TAD es significativamente más eficaz que el placebo en sujetos que previamente no habían respondido a un tratamiento convencional. Las fortalezas de este trabajo consisten en que se incluyó a una muestra muy amplia, que se efectuó con procedimiento de ensayo clínico controlado y que incluyó una fase de tratamiento adecuado en términos de dosis y tiempos suficientes. Las limitaciones consisten en que los sujetos no fueron asignados en forma aleatoria al TAD y que cada medicamento estuvo representado por una muestra relativamente pequeña de sujetos. Por otra parte, los resultados se limitan debido a que se eliminaron a aquellos sujetos con historia de  $> 3$  intentos fallidos previos de TAD. Queda a juicio de cada clínico determinar cuál sería la situación que justificara recurrir a esta combinación.

(Josué Vásquez)

## Bibliografía

MARCUS RN, MCQUADE RD, CARSON WH y cols.: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 28 (2):156-165, 2008.

# Los síntomas del trastorno bipolar a lo largo de las distintas fases del ciclo menstrual

■ Existe evidencia de que la condición de género produce en el trastorno bipolar diferencias en aspectos tales como el tipo de síntomas, de ciclos, de prevalencia de manifestaciones, de evolución a largo plazo y de respuesta a los tratamientos. Por ejemplo, se ha establecido claramente que los cuadros de ciclos rápidos son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Las razones para explicar estas diferencias aún no están del todo determinadas. Por otra parte, si bien no se cuenta con estudios específicos al respecto, existe evidencia proveniente de reportes de casos de que a lo largo del ciclo menstrual se presentan en estas pacientes modulaciones afectivas que se consideran causadas por los diferentes niveles hormonales. Con estos antecedentes, las autoras de este trabajo decidieron valorar la relación entre el trastorno bipolar y las modificaciones del afecto a lo largo de las diferentes fases del ciclo menstrual. Hasta este momento, este es el estudio más amplio llevado a cabo con estos objetivos.

Para llegar a los objetivos de su estudio, reclutaron a mujeres con el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I, tipo II e inespecífico, que tuvieran entre 18 y 45 años de edad. La valoración de las fluctuaciones diarias del afecto entre la depresión y la manía se efectuó utilizando la escala de registro de fluctuaciones afectivas del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos de Norteamérica (NIMH-LCM-p). El análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA) y la prueba *t* pareada se efectuaron de manera independiente para las calificaciones de manía y de depresión generadas por la escala. El análisis final incluyó a un total de 119 mujeres que cubrieron los criterios de inclusión de edad y de éstas, sólo 41 reunieron el resto de los criterios. El análisis de este último grupo no encontró una relación significativa entre las distintas fases del ciclo menstrual (fases foliculares temprana y tardía y fases lúteas temprana y tardía) y las fluctuaciones anímicas hacia la depresión o hacia la manía. En forma numérica, ocho mujeres mostraron promedios más elevados de depresión durante la fase lútea en comparación con la folicular. Otras cinco pacientes de este grupo mostraron, también numéricamente, un promedio más elevado de síntomas de manía durante la fase lútea en comparación con la fase folicular. En el resto no existieron diferencias.

De acuerdo a sus resultados, las autoras postulan que, al menos en su muestra, no fue posible identificar que las diferentes fases del ciclo menstrual se relacionaran de manera directa con algún tipo de sintomatología particular del trastorno bipolar. Las diferencias numéricas se presentaron en un número reducido de mujeres por lo que no es posible generalizar este hallazgo, sobre todo debido

a que la población incluida fue muy heterogénea en cuanto a subtipos del trastorno. Por consiguiente, es necesario llevar a cabo estudios de tipo prospectivo en los que se detecten subgrupos vulnerables que provengan de poblaciones clínicamente más homogéneas. Cabría añadir también que sería recomendable que en este tipo de estudios se tomaran en cuenta otros aspectos tales como la edad de inicio del trastorno y los antecedentes personales de patología previa relacionada a los cambios hormonales, como sería el caso de aquellas mujeres que antes del inicio del trastorno bipolar tuvieran manifestaciones compatibles con un diagnóstico de síndrome de tensión premenstrual, entre otros aspectos.

(Claudia Becerra Palars)

## Bibliografía

SHIVAKUMAR G, BERNSTEIN IH, SUPPES T: Are bipolar mood symptoms affected by the phase of the menstrual cycle? *J Women's Health*. 17 (3):473-478, 2008.

## Asociación entre entorno familiar pobre y esquizofrenia

■ En esta publicación se evaluó el efecto que pueden tener las condiciones funcionales de la familia en los adolescentes sobre el riesgo de desarrollar esquizofrenia. De acuerdo a los resultados obtenidos, los adolescentes del sexo masculino que manifiestan un bajo nivel de funcionalidad familiar tienen el doble de riesgo de desarrollar esquizofrenia en la etapa adulta, en comparación con los que refieren tener un nivel familiar adecuado. Esta información apoya el concepto de que una experiencia positiva durante la etapa del desarrollo puede proteger contra el ulterior desarrollo de psicosis en sujetos vulnerables. No obstante, los autores son cautelosos al afirmar que aún no es posible considerar con toda certeza que exista una relación directa entre la esquizofrenia y los desajustes en el ambiente familiar. Este tipo de estudios son de interés ya que recientemente se ha retomado la necesidad de estudiar la contribución de la familia en la etiología de la esquizofrenia, debido a las teorías que plantea la biología molecular sobre la interacción entre genética y ambiente.

En este trabajo se siguió una cohorte de 270000 sujetos masculinos de entre 16 y 17 años de edad, que se sometieron a evaluación psiquiátrica para determinar si eran elegibles para el servicio militar. Se determinó, basándose en la entrevista inicial, que en 42948 del total existía la sospecha de problemas conductuales por lo que se enviaron a una valoración más profunda. En ésta se incluyó una prueba de funcionamiento familiar que contemplaba la situación económica y el tipo y calidad de las relaciones familiares entre el sujeto y sus padres. La esca-

la de valoración consideró las puntuaciones de 1 como pobre, 3 como moderada y 5 como buena. Al consultar años después el registro nacional de hospitalización psiquiátrica, los autores encontraron que 298 sujetos de la cohorte inicial habían sido hospitalizados con el diagnóstico de esquizofrenia a lo largo de los 12 años posteriores a su evaluación. Además, en este mismo periodo, 469 habían sido hospitalizados por otros trastornos psicóticos no afectivos y 462 por padecimientos mentales no psicóticos. Una vez que se hicieron los ajustes necesarios para controlar el posible impacto sobre la relación del coeficiente intelectual, del funcionamiento social, del abuso de drogas y del nivel socioeconómico, se encontró que los individuos que tenían el nivel más bajo de funcionamiento familiar fueron 1.9 veces más propensos a desarrollar esquizofrenia, en comparación con los que manifestaron tener un buen funcionamiento familiar. De igual manera, al compararlos con los que tenían un buen nivel de función familiar, los que tuvieron el funcionamiento más pobre fueron 2.2 y 2.7 veces más susceptibles a desarrollar trastornos psicóticos no afectivos y trastornos mentales no psicóticos respectivamente. Los investigadores especulan por consiguiente que el pobre ambiente familiar en las etapas del desarrollo, contribuye a facilitar la generación posterior de psicosis. En forma enfática hacen notar que no se puede descartar la posibilidad de que las alteraciones de conducta previas a la aparición de la psicosis sean las responsables de causar las dificultades familiares. Otra posibilidad radica en que tanto el pobre ambiente familiar como la vulnerabilidad biológica a las psicosis puedan compartir el mismo sustrato genético que se manifestará como esquizofrenia en los probandos y como un comportamiento anormal atenuado en los otros miembros de la familia, lo cual podría contribuir también a su desajuste funcional.

(Ingrid Vargas Huicochea)

### **Bibliografía**

WEISER M, REICHENBER A, WERBELOFF N y cols.: Self-report of family functioning and risk for psychotic disorders in male adolescents with behavioural disturbances. *Acta Psychiatr Scand*, 117:225-231, 2008.

## **Antidepresivos en niños y adolescentes: tiempo necesario de tratamiento para prevenir recaídas**

■ El trastorno depresivo mayor es un padecimiento de gran importancia en la población pediátrica. Se calcula que entre 2% y 8% de los niños y adolescentes presentan al menos un episodio en estos periodos de la vida. Además se sabe que cuando la depresión se inicia más tempranamente, hay más posibilidades de que su curso evolucione hacia la

cronicidad y la recurrencia. Debido a que la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de estos pacientes se demostró hasta hace muy poco, no se sabe con certeza por cuanto tiempo es recomendable continuar con el mismo una vez que el episodio agudo ha remitido. Este fue entonces el objetivo de este estudio: evaluar la necesidad de mantener un tratamiento de mantenimiento en niños y adolescentes con depresión, que hubieran respondido a un tratamiento con fluoxetina después de administrarla por 12 semanas. Diseñaron para ello un protocolo clínico doble-ciego, aleatorio y controlado con un grupo de placebo. Los participantes fueron pacientes externos de entre siete y 18 años con diagnóstico primario de trastorno depresivo mayor de al menos cuatro semanas de duración, con una calificación  $\geq 40$  en la Escala de Depresión Infantil en su versión revisada (EDI), y una calificación de  $\geq 4$  en la Escala de Impresión Clínica Global (ICG). Se admitieron pacientes con trastornos de ansiedad o de déficit de la atención agregados, siempre y cuando la depresión fuera el diagnóstico primario. Debido a que fue un estudio de larga duración, se permitió que los niños que ya estaban recibiendo tratamiento con estimulantes para el déficit de atención los mantuvieran. Sin embargo no se permitió iniciar ningún tratamiento nuevo, una vez iniciada la etapa de aleatorización del estudio. La dosis inicial de fluoxetina en la fase aguda fue de 10 mg diarios, la cual posteriormente se aumentó a 20 mg. Existió la posibilidad de aumentar hasta 30-40 mg al día después de la sexta semana si persistía una respuesta parcial (calificación  $\geq 3$  en la escala ICG). También fue posible reducir la dosis a 10 mg en caso de intolerancia a efectos colaterales. Pasaron a la fase de continuación sólo quienes lograron un nivel de remisión al final de la semana 12 (ICG = 1 o 2; EDI  $\leq 28$  o una reducción del 50% de su calificación inicial). Se les asignó aleatoriamente a continuar con fluoxetina o a cambiar a placebo, sin hacer una reducción progresiva del medicamento debido a su vida media prolongada. Las evaluaciones fueron semanales de la semana 12 a la 16 y mensuales de la 16 a la 36. De un total de 102 participantes que pasaron a la segunda fase, 50 continuaron con fluoxetina y 52 pasaron a placebo. La dosis promedio del fármaco en esta fase fue de  $26.2 \pm 9.4$  mg diarios. Las recurrencias fueron más frecuentes en el grupo de placebo (N = 36 [62%]) que en el de fluoxetina (N = 21 [42%]). Los eventos adversos fueron similares aunque un sujeto del grupo de fluoxetina realizó un intento de suicidio.

Hay varias razones para considerar la importancia de este trabajo. Demuestra con claridad que al igual que en el adulto, el tratamiento de continuación es indispensable para evitar recurrencias, más allá del punto de remisión del episodio agudo. Por otra parte, comprueba la idea de que el inicio temprano de la depresión se asocia a mayores tasas de recurrencia. Finalmente, se encontró que quienes mantienen síntomas residuales después de tres meses de tratamiento tuvieron una mayor tendencia a recaer. Estos hallazgos deberán de ser reproducidos en otros estudios similares.

(Daniela Díaz Jaimes)

## Bibliografía

EMSLIE GH, KENNARD BD, MAYES TL y cols.: Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 165: 459-467, 2008.

# Receptor de neuroquinina-1: posible blanco terapéutico para el tratamiento del alcoholismo

■ Se sabe que el estrés es un reconocido disparador de las recaídas en los alcohólicos. Por lo tanto se ha sugerido que los sistemas neurales mediadores de las respuestas al estrés pudieran ser posibles blancos para el tratamiento farmacológico del alcoholismo. Considerando este enfoque, un grupo de investigadores demostró, por medio de un estudio, que el antagonismo farmacológico de los receptores de neuroquinina-1 (Nk 1R), los conocidos como TACR 1, reduce el impulso a consumir alcohol. Estos receptores se localizan, si bien no únicamente pero sí en un número importante, en las regiones cerebrales que están relacionadas con la respuesta al estrés y con los mecanismos de recompensa, como sería el caso de la región insular. Los autores basaron su propuesta en los antecedentes de trabajos previos que han mostrado que tanto la eliminación genética como el bloqueo farmacológico de los Nk 1R, reducen las respuestas conductuales a los estresores psicológicos. Por lo tanto propusieron que si se modula la señalización de los Nk 1R se pueden modificar los procesos de estrés y de recompensa que participan en el consumo compulsivo y recurrente del alcohol. Como primer paso probaron su hipótesis en ratones genéticamente modificados en los que se eliminó el mencionado receptor (ratones Nk 1R<sup>-/-</sup>). En ellos se redujo en forma marcada el consumo de alcohol en comparación con los controles (ratones Nk 1R<sup>+/+</sup>). Los heterocigotos (Nk 1R<sup>+/-</sup>) tuvieron niveles de consumo similares a los del grupo control, con lo cual se demostraba que para lograr la supresión del consumo se requiere la inactivación completa del receptor.

Como siguiente paso realizaron un estudio en humanos con 50 sujetos alcohólicos. A la mitad se les asignó la administración de un nuevo compuesto que es un antagonista selectivo del Nk 1R, mientras que la otra mitad recibió placebo. El compuesto a evaluar, el cual aún se encuentra en fases iniciales de desarrollo, es un fármaco bien tolerado, de administración oral y que atraviesa la barrera hematoencefálica. El objetivo primario fue determinar qué tan eficaz resultaba para reducir el consumo compulsivo de alcohol en sujetos dependientes. Ya que el receptor Nk

1R tiene un papel importante en las respuestas al estrés y a la ansiedad, se buscó específicamente incluir a sujetos con niveles elevados de ansiedad como parte del cuadro de alcoholismo. Para esto aplicaron un cuestionario estandarizado que mide la urgencia del consumo de bebidas alcohólicas. Sus resultados mostraron que los sujetos que recibieron el compuesto suprimieron de manera espontánea el consumo compulsivo de alcohol. Adicionalmente, estos sujetos redujeron su conducta compulsiva cuando se sometieron a una prueba que combina supuestas condiciones de estrés y de consumo de alcohol, que simula situaciones reales que implican un riesgo alto de recaídas. Sus resultados clínicos los complementaron con evaluaciones de imágenes cerebrales. Estas mostraron que los que recibieron el compuesto presentaron una reducción de la actividad de la insula, región cerebral cuya activación se incrementa cuando aumenta el deseo de consumo.

En general estos resultados son promisorios ya que sugieren que el lograr un efecto farmacológicamente antagonista sobre el receptor Nk 1R puede tener efectividad terapéutica para tratar al alcoholismo. Es evidente que estos resultados requieren corroborarse con muestras más amplias y sobre todo con sujetos cuyo problema de alcoholismo incluya niveles elevados de ansiedad, para determinar si el compuesto es específico sólo para esta población.

(Carlos Berlanga)

## Bibliografía

GEORGE DT, GILMAN J, HERSH J y cols.: Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. *Science*, 319 (5869):1536-1539, 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

