

Identificación de un complejo-receptor de serotonina y glutamato relacionado con las psicosis

■ Desde hace tiempo las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión de la serotonina y del glutamato se identificaron como factores etiológicos en las psicosis. Recientemente, un grupo de investigadores ha mostrado que los receptores de serotonina tipo 2A (5HT2A), que son un blanco terapéutico común para muchos antipsicóticos, y los receptores metabotrópicos de glutamato tipo 2 (mGluR2), que son nuevos blancos terapéuticos potenciales para estos mismos fármacos, conforman complejos estructurales que pueden estar relacionados con la esquizofrenia. Hay muchos datos que sugieren que los miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G adoptan la forma de complejos oligoméricos. Para estos autores, la existencia de dos hallazgos los llevaron a postular que era muy probable que los receptores 5HT2A y mGluR2 estuvieran conformados en una sola estructura: en primer lugar, en los cultivos de neuronas de roedores se había encontrado que el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de estos dos receptores tenía la misma localización; en segundo lugar, se había comprobado que los niveles de las proteínas del mGluR2 se reducían en roedores en los que, por medio de manipulación genética (*knock-out*), se eliminaba a los receptores 5HT2A. En una primera fase experimental se efectuaron procedimientos de unión por competencia en los que se demostró que un agonista del mGluR2/3 lograba incrementar la afinidad de tres agonistas del 5HT2A con propiedades alucinógenas, mientras que un agonista del 5HT2A reducía la afinidad de tres agonistas del mGluR2/3 en el sitio de unión del glutamato. Estos datos comprobaban la integración de la señalización serotonina-glutamato. Por otra parte, al medir la regulación de las subunidades de la proteína G demostraron que el complejo-receptor funcionaba como modulador de su acoplamiento a la mencionada proteína. Con la utilización de quimeras de mGluR2 y mGluR3 los autores encontraron que el segmento del mGluR2 que contiene las hélices transmembranales 4 y 5 era necesario

y suficiente para formar el complejo con el 5HT2A. Adicionalmente, demostraron que en los cultivos de corteza de ratón, la inducción de un gen de respuesta temprana de crecimiento (que es un marcador específico de señalización alucinógena a través del 5HT2A) se podía bloquear con un agonista del mGluR2/3. Este dato sugería, por lo tanto, que el complejo 5HT2A/mGluR2 era un factor indispensable en el proceso de señalización y comportamiento alucinógeno.

Debido a que los efectos neuropsicológicos de las drogas alucinógenas presentan similitudes con las manifestaciones psicóticas de la esquizofrenia, los investigadores se propusieron determinar si los componentes del complejo-receptor 5HT2A/mGluR2 estaban alterados en pacientes con esta enfermedad. Encontraron que en los esquizofrénicos libres de tratamiento había un incremento de niveles del receptor 5HT2A y un decremento de los de mGluR2. Este dato, en combinación con la observación de que la activación del componente mGluR2 del complejo elimina la

Contenido

Identificación de un complejo-receptor de serotonina y glutamato relacionado con las psicosis	31
Eficacia de la impramina en la depresión psicótica y en la no psicótica	32
Mayor prevalencia de migraña en individuos no diestros con trastornos del afecto	32
La genética de los miedos y las fobias	33
Problemas de coagulación con el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina	34
Controversias en torno a las intervenciones tempranas en la esquizofrenia	34
Síntesis anormal de melatonina en los trastornos del espectro autista	35
Mismos trastornos nuevas clasificaciones	36

señalización alucinógena, sugiere que un incremento de la actividad del receptor de serotonina en combinación con un decremento de la actividad del receptor de glutamato, identificados en el cerebro de los esquizofrénicos, puede predisponer al desarrollo de un patrón de señalización alucinógena. Si bien todos estos datos necesitan ser reproducidos y comprobados con otro tipo de experimentos, parecen identificar la presencia de una alteración funcional relevante y que podría, eventualmente, traducirse en una probable vía terapéutica.

(Mónica del Río Cabrero)

Bibliografía

GONZALEZ-MAESO J, ANG RL, YUEN T y cols.: Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*, 452: 93-97, 2008.

Eficacia de la imipramina en la depresión psicótica y en la no psicótica

■ El establecimiento del tratamiento farmacológico más apropiado para la depresión psicótica continúa siendo un tema de gran controversia. La mayoría de los estudios muestran que los pacientes que manifiestan depresión con síntomas psicóticos responden mal a la monoterapia con antidepresivos. Un factor que puede explicar las diferencias de los resultados es que en los trabajos publicados existe una gran variedad de criterios diagnósticos para esta entidad clínica. Es probable que el incluir a sujetos deprimidos con delirios y alucinaciones no congruentes con el ánimo genere en parte las diferencias cuando se comparan las respuestas entre los deprimidos psicóticos y los no psicóticos. Otro factor que pudiese influir en los resultados es el relativo a las dosis y la duración de los tratamientos. Quitkin y colaboradores publicaron resultados alentadores cuando los pacientes con depresiones delirantes recibieron dosis altas de imipramina (300 mg/día) durante un tiempo suficiente (5 semanas). En este estudio se llevó a cabo un análisis *post-hoc* de dos ensayos clínicos controlados que compararon la eficacia de la imipramina con la de la fluvoxamina y la de la mirtazapina respectivamente. En ambos estudios la eficacia del tricíclico fue significativamente superior a la de los otros dos antidepresivos. En el análisis posterior de los datos se buscó si existieron diferencias en la eficacia antidepresiva de la imipramina al dividir a los pacientes en dos grupos: con y sin sintomatología psicótica.

Para estos objetivos incluyeron a todos los pacientes que participaron en los dos ensayos, que tuvieran entre 18 y 65 años de edad, y que contaran con un diagnóstico de depresión mayor de acuerdo al DSM-IV, establecido con la aplicación de una entrevista estructurada (SADS) y con

una calificación inicial de al menos 17 puntos en la escala de depresión de Hamilton de 17 reactivos. No se incluyeron a aquellos sujetos con esquizofrenia, psicosis paranoide, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar o con alteraciones orgánicas cerebrales. Tampoco no se incluyeron a quienes tenían abuso crónico de alcohol o de drogas. Todos los sujetos pasaron por un periodo previo de una semana con placebo y sólo pasaron a la fase de tratamiento activo quienes mantuvieron la calificación mínima suficiente mencionada en la escala de Hamilton. Se asignaron de manera aleatoria a los grupos de tratamiento con monitoreo de niveles plasmáticos cada semana. Las dosis de imipramina se ajustaron para lograr niveles plasmáticos entre 200 y 300 ng/ml. Los síntomas psicóticos se evaluaron con la entrevista SADS, en la que no se consideraron como psicóticos los síntomas extremos de desesperanza y de inutilidad. El diagnóstico de depresión psicótica sólo se efectuó cuando el paciente tenía en forma definitiva delirios congruentes con el ánimo. La respuesta terapéutica se comparó con los cambios en la calificación de la escala Hamilton, aplicada semanalmente. Un total de 245 pacientes participaron en los dos ensayos; de ellos 122 se asignaron para recibir imipramina. De estos, 40 tuvieron el diagnóstico de depresión psicótica. Al comparar los resultados de eficacia después de cuatro semanas de tratamiento no se encontraron diferencias entre los grupos. El estudio demuestra que una dosis elevada de imipramina y durante un tiempo suficiente es igual de eficaz para la resolución de los cuadros depresivos tanto con manifestaciones psicóticas como sin ellas.

(Gabriela Villarreal Valdés)

Bibliografía

BIRKENHAGER TK, VAN DEN BROEK WW, MULDER PG y cols.: Efficacy of imipramine in psychotic versus nonpsychotic depression. *J Clin Psychopharmacol*, 28(2):166-170, 2008.

Mayor prevalencia de migraña en individuos no diestros con trastornos del afecto

■ Existen abundantes datos que muestran que los dos hemisferios cerebrales difieren en cuanto a determinadas funciones en los sujetos con trastornos depresivos unipolares y bipolares. Por otra parte, el síndrome migrañoso es una condición comórbida muy frecuentemente encontrada en estos trastornos. De acuerdo a la postulación de algunos investigadores en este campo postulan que la migraña es más frecuente en individuos no diestros. Por lo tanto un aspecto de gran interés es estudiar la migraña y la dominancia derecha/izquierda en pacientes con trastornos del afecto. Este fue precisamente el objetivo de un

La genética de los miedos y las fobias

■ Tanto los temores exagerados como las reacciones fóbicas pueden corresponder a fenómenos de conducta aprendida que se desarrollan de manera espontánea en diferentes etapas del ciclo vital. De acuerdo con los resultados de un trabajo de investigación, los miedos y temores irracionales tienen sin lugar a dudas una base genética que, sin embargo, se va modificando conforme el individuo pasa de la infancia a la vida adulta. Los temores de los adolescentes difieren de los de los niños. Se ha documentado que en muchas ocasiones el miedo a la sangre que algunos adolescentes manifiestan tiene como antecedente el miedo a la oscuridad durante la infancia. Se ha descubierto que los factores genéticos que llevan a una persona a ser propensa a los temores presentan cambios a lo largo del desarrollo. Con el fin de distinguir el efecto genético del ambiental, en este estudio se efectuó un seguimiento de 2490 gemelos suecos de entre 8 y 20 años de edad a quienes se les envió un cuestionario por correo. Las preguntas incluyeron la presencia de 13 fenómenos potencialmente terroríficos como los relámpagos, las arañas, las alturas y las visitas al dentista. En todas las edades la posibilidad de tener alguno de esos temores se presentaba con mayor frecuencia cuando el gemelo también la presentaba. Esta característica fue aun mayor en los gemelos monocigotos demostrándose así un componente genético de esta conducta. A pesar de esta evidencia, la consistencia disminuía conforme los niños crecieron. De esta forma, los gemelos que tenían el mismo tipo de temores a los 8 años, tuvieron diferentes temores en etapas posteriores del seguimiento, o bien los temores desaparecían en unos y no en otros. Estas diferencias empezaron a mostrarse a partir de la etapa adolescente. Una de las explicaciones que se proponen para explicar el fenómeno es que existen diferencias de efectos genéticos, apareciendo algunos a cierta edad y otros a edades posteriores. Los genes que contribuyen al desarrollo del fenómeno en las diferentes etapas de la vida se desconocen todavía.

El trabajo por efectuarse consistirá entonces en seguir la compleja pista de esos genes específicos para las distintas etapas de la vida. Algunos investigadores están tratando de averiguar si ciertos genes específicos se asocian a formas particulares de temperamento. Sin embargo el problema de este enfoque es que las variaciones en cualquiera de estos genes explica sólo un pequeño porcentaje de la variación de la conducta humana. Si se identifican estos genes y su momento de aparición los tratamientos para la eliminación de los temores y las fobias serían diferentes de acuerdo a la edad del paciente, al tipo de temores previos y a la evolución que hayan tenido durante la transición entre la infancia y la adolescencia.

Este tipo de estudios que determinan la participación de la genética y su interacción con el ambiente en campos tan subjetivos como el de la conducta, ponen de manifiesto la necesidad de enfocar su valoración de una manera

estudio clínico llevado a cabo en un total de 201 pacientes que cursaban en el momento de su evaluación con un trastorno depresivo mayor o de manía. Los diagnósticos se basaron en los criterios operativos de los trastornos mencionados que se establecen en el DSM-IV. El procedimiento de diagnóstico se efectuó con la aplicación de una entrevista clínica semi-estructurada. Además se utilizó un instrumento para definir la presencia de rasgos temperamentales que clasificó a los sujetos con rasgo ciclotímicos, hipertímicos o irritables. El diagnóstico de migraña se estableció de acuerdo a los criterios del Comité de Clasificación de las Cefaleas de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Cefalea. La preferencia derecha/izquierda se determinó utilizando el Inventario de Edinburgo, con el cual los pacientes fueron agrupados en tres categorías: diestros, zurdos y ambidextros.

Los resultados encontrados fueron los siguientes: del total de la muestra incluida 117 sujetos presentaban migraña (58%) y 59 (29%) fueron clasificados como no diestros de acuerdo a la clasificación establecida. Al analizar la información cruzando los datos de presencia de migraña y preferencia no diestra, se encontró que había una mayor prevalencia a pertenecer al grupo de individuos zurdos entre todos los pacientes portadores de migraña (37% vs. 19%, $p = 0.021$). En los sujetos con temperamento hipertímico, ciclotímico o irritable la prevalencia de pertenecer al grupo de no diestros (42%) fue significativamente mayor ($p = 0.013$) al compararlos con los sujetos con depresión o sin temperamento afectivo (24%). La prevalencia de pertenecer a grupo de zurdos fue también significativamente mayor en pacientes que presentaban otro trastorno en comorbilidad como de la alimentación (48% vs. 26%; $p = 0.008$), o de asma (45% vs. 26%; $p = 0.026$).

De acuerdo a las conclusiones a que llegan los autores del estudio, sus hallazgos apoyan la hipótesis de que la condición de no diestro se asocia tanto a la presencia de migraña como de temperamentos dentro del espectro del trastorno bipolar. Estos elementos del temperamento han sido considerados por varios grupos de investigadores como manifestaciones de «bipolaridad suave», en donde hay manifestaciones sintomáticas que se traslapan con el temperamento que pudiesen corresponder a formas subclínicas del trastorno bipolar. Este enfoque ha sido documentado en un buen número de estudios clínicos de la personalidad y su relación con el trastorno bipolar. No obstante es importante considerar que en este trabajo los diagnósticos y el conocimiento de ellos no se establecieron en forma ciega, por lo que este aspecto puede generar un problema de sesgo de la evaluación posterior. Será por lo tanto necesario corroborar estos resultados con estudios más amplios y con un diseño ciego que permita la obtención de una información más adecuada.

(Ingrid Vargas Huicochea)

Bibliografía

FASMER OB, AKISKAL HS, HUGDAHL K y cols.: Non-right-handedness is associated with migraine and soft bipolarity in patients with mood disorders. *J Affective Disord*, 108: 217-224, 2008.

integral y al mismo tiempo longitudinal para comprenderlos más adecuadamente. Es muy probable que en un futuro cercano se puedan distinguir y clasificar a las fobias y temores irracionales de acuerdo a su componente genético y al momento en que este componente hace su aparición en las diferentes etapas de la vida.

(Maragarita Horta Carrillo)

Bibliografía

KENDLER KS, GARDNER CO, ANNAS P y cols.: A longitudinal twin study of fears from middle childhood to early adulthood: evidence for a developmentally dynamic genome. *Arch Gen Psychiatry*; 65: 421-429, 2008.

Problemas de coagulación con el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

■ Un número considerable de reportes de casos muestran que los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) pueden causar trastornos de la coagulación. Se desconoce el mecanismo que genera este efecto. Algunas publicaciones han descrito que existe una relación entre el genotipo del transportador de la serotonina y la prevalencia de depresión, sin embargo poco se han enfocado en su relación con los efectos secundarios de los ISRS. Hay publicados algunos casos de problemas de sangrado serios con el uso de este tipo de antidepresivos, sin embargo no se considera que en los sujetos con antecedentes de este tipo de problemas esté contraindicado el uso de estos medicamentos.

Los resultados del presente estudio sugieren que la asociación entre el tratamiento con ISRS y un tiempo prolongado de sangrado puede no estar relacionada al polimorfismo del receptor de serotonina (5HTTLPR). La relación entre los ISRS como la paroxetina y un incremento del riesgo de generar trastornos de la coagulación se debe probablemente a una disminución de los niveles de serotonina de las plaquetas. En cierta forma, el polimorfismo del gen que codifica al 5HTTLPR podría tener una cierta influencia en el incremento de este riesgo.

El objetivo de este estudio fue investigar si el polimorfismo del transportador de serotonina incrementa el riesgo de problemas de sangrado en pacientes que reciben paroxetina. Para lograrlo se diseñó un estudio prospectivo que recolectó información en forma rutinaria del expediente y de la farmacia de un hospital en donde se daba tratamiento a estos pacientes. Se recolectaron los datos de un total de 43 sujetos entre 18 y 70 años que hubieran recibido paroxetina durante 4 o más semanas consecutivas. Se determinaron en ellos el genotipo del 5HTTLPR, los niveles de paroxetina, la función plaquetaria y una biometría hemática completa.

No se encontraron diferencias entre los genotipos s/s, s/l y l/l del transportador de la serotonina y el resto de los

parámetros. No se detectó, por medio de un análisis de covarianza, que alguno de estos parámetros tuviera una influencia significativa de asociación. Sólo la edad y el factor von Willebrand mostraron una cierta contribución, pero no fue lo suficientemente significativa. No se demostraron diferencias entre los factores de coagulación y la tendencia al sangrado espontáneo entre los pacientes con al menos un alelo s.

De acuerdo a los autores, los resultados de este estudio prospectivo no apoyan el concepto de que la paroxetina pueda causar prolongación de los tiempos de sangrado debido a un polimorfismo de su transportador. A pesar de lo anterior, consideran que se debe tener una vigilancia particular con el uso de ISRS en sujetos de edad avanzada, en aquellos que utilicen inhibidores plaquetarios y en quienes tengan antecedentes de sangrado de tubo digestivo.

(Josué Vásquez)

Bibliografía

HOUGARDY DM, EGBERTS TC, VAN DER GRAAF F y cols.: Serotonin transporter polymorphism and bleeding time during SSRI therapy *Br J Clin Pharmacol*, 65 (5):761-766, 2008.

Controversias en torno a las intervenciones tempranas en la esquizofrenia

■ Aún se discute mucho acerca de cuál es la conducta de intervención más apropiada en las etapas iniciales de la esquizofrenia. A pesar de ello, lo más recomendable es que los clínicos mantengan un seguimiento cercano ante los primeros síntomas de la enfermedad y continúen en vigilancia a pesar de que las manifestaciones hayan remitido. En aquellos pacientes que experimentan su primer episodio psicótico se deberá efectuar una evaluación diagnóstica integral para descartar alteraciones orgánicas subyacentes. De esa manera, al tener una identificación temprana del cuadro, se podrán instalar los tratamientos y será más factible que se pueda incidir en un mejor pronóstico de la evolución de la enfermedad a largo plazo. Hay evidencia de que el tratamiento en etapas tempranas reduce las complicaciones que se presentan a largo plazo. Debido a que la esquizofrenia es un padecimiento que con mucha frecuencia se inicia en la etapa de la adolescencia, el médico debe reconocer que el efecto de los antipsicóticos en esta población puede ser diferente al que se observa en la etapa adulta. Por lo tanto es recomendable que en los adolescentes tratados con estos medicamentos se les haga un seguimiento más cercano para determinar periódicamente la eficacia y tolerancia de los fármacos.

Tal y como sucede con otras enfermedades crónicas, la identificación oportuna y el tratamiento adecuado de la esquizofrenia incrementa las probabilidades de mejorar su curso a largo plazo. El reto del diagnóstico temprano

consiste en establecer correctamente la presencia del trastorno. Es necesario por lo tanto descartar la posibilidad de que las manifestaciones psicóticas se deban a la presencia de una afección orgánica. Algunos ejemplos de condiciones orgánicas que generan síntomas que se superponen con la esquizofrenia, son los tumores cerebrales, los síndromes paraneoplásicos y algunas encefalitis. Otras circunstancias que pueden complicar el proceso del diagnóstico incluyen las presentaciones atípicas del trastorno. La valoración deberá ser suficientemente amplia, incluyendo pruebas sanguíneas, electroencefalogramas y estudios de imágenes cerebrales. Con respecto a la aplicación de instrumentos clinimétricos se deberá considerar aplicar la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS), y la evaluación del funcionamiento global (GAF) tanto al inicio como a lo largo de las valoraciones. Dada la posibilidad de generar efectos adversos con los antipsicóticos se deberán evaluar periódicamente el peso corporal, el índice de masa corporal, la glicemia, los lípidos y la prolactina.

La investigación en el campo de las intervenciones tempranas se ha dirigido a determinar si el diagnóstico oportuno, una vez excluidas otras posibilidades diagnósticas, mejora la evolución de la esquizofrenia a largo plazo. Un ejemplo de ello es el estudio FIRST que se está desarrollando actualmente y que tiene por objetivo comparar por medio de imágenes cerebrales las diferencias que se vayan presentando durante el curso de la enfermedad entre los pacientes diagnosticados y tratados tempranamente y los que no se beneficiaron de esa intervención. Es seguro que los resultados de este trabajo generarán información importante que motive a los clínicos a tratar a esta enfermedad lo más tempranamente posible.

(Rafael López Sánchez)

Bibliografía

FREUDENREICH O, HODG, CATHER C y cols.: The evaluation and management of patients with first-episode schizophrenia: a selective, clinical review of diagnosis, treatment and prognosis. *Harv Rev Psychiatry*, 17: 749-754, 2007.

Síntesis anormal de melatonina en los trastornos del espectro autista

■ La melatonina es una molécula antioxidante que participa en la regulación de los ritmos circadianos, estacionales y del Sistema Inmune. Esta indolamina es secretada principalmente por la glándula pineal durante la noche. La secreción de la melatonina es una función hereditaria en los humanos. Modula la plasticidad neuronal y la expresión cíclica de los genes que generan los ritmos circadianos. También tiene un papel clave en el establecimiento de los cambios estacionales observados en conductas de comunicación como el aprendizaje del canto en las aves. Sus

concentraciones plasmáticas anormales pueden tener un efecto dramático sobre el comportamiento humano, como en el caso de pacientes con el síndrome de Smith-Magenis los que tienen el ciclo de secreción de melatonina invertido y un comportamiento autista. En los trastornos del espectro autista (TEA) se han descrito niveles disminuidos de melatonina plasmática, aunque no se conoce ni la causa de este déficit ni su relación con la susceptibilidad para presentarlos. Este grupo de padecimientos afecta a seis individuos de cada 1000 y se caracteriza por la pérdida de las habilidades de comunicación y restricciones en la interacción social, y por la presencia de patrones de comportamiento estereotipado. No se conocen los genes involucrados en los TEA aunque se han observado anomalías citogenéticas en al menos 3-5 % de los individuos afectados. Sin embargo, se ha observado en algunos individuos con TEA que el PARI del cromosoma sexual, localizado en la punta del brazo corto, está cortado. Entre los 12 genes referenciados del PARI, el gen que codifica a la enzima N acetilserotonina metiltransferasa (NAT) es un gen candidato de susceptibilidad en los TEA, ya que codifica a la enzima limitante de la síntesis de la melatonina. En este estudio se reportan datos que muestran que la disminución en el nivel de melatonina causado por el déficit primario de la actividad de la NAT es un factor de riesgo para presentar TEA. El gen que codifica a la NAT está localizado en el pseudoautosoma de la región 1 de los cromosomas sexuales.

En este trabajo se secuenciaron todos los exones de la enzima NAT y los promotores de 250 individuos con TEA y se compararon con las frecuencias alélicas de controles. Se identificaron algunas variantes de los alelos incluyendo algunas con mutaciones de tipo «*splice-site*», cuatro con variaciones no-sinónimas y dos con variaciones sinónimas. El análisis bioquímico demostró que estas variaciones en los alelos estuvieron asociadas con niveles bajos de la actividad de la enzima NAT y con un nivel también disminuido de la melatonina plasmática. También se investigó si la frecuencia de los polimorfismos del gen de la NAT estaban asociados con el TEA estudiando una inserción/delección localizada en el promotor A. Se midió la concentración de serotonina, la actividad de la NAT y los niveles de melatonina en las plaquetas de 43 pacientes con TEA, de 34 progenitores y de 48 sujetos control. Los niveles de serotonina estuvieron elevados en los pacientes y en los progenitores en comparación con los controles. En contraste, la actividad de la NAT fue significativamente menor en los pacientes con TEA y en sus padres que en los controles. Éste déficit en la actividad de la NAT se encontró acompañado de una menor concentración de melatonina en los pacientes con TEA y en sus padres en comparación con el nivel detectado en los controles. Se midió la síntesis de melatonina plasmática *in vivo* y los indicadores de sueño en un paciente con TEA portador de una mutación tipo «*splice-site*» en el gen que codifica la NAT y en su madre y se encontró que en ninguno de los dos se presentó el incremento nocturno normal del nivel de melatonina. Respecto de los patrones de sueño sólo se encontró diferencia al comparar la eficiencia de sueño pero no en la cantidad de tiempo con ondas lentas de sueño y la proporción de tiempo con sueño de movimientos oculares rápidos.

La información confirma que los niveles disminuidos de melatonina plasmática es un rasgo frecuente en los pacientes con TEA. También se demostró que la actividad de la NAT y los niveles de la melatonina están disminuidos incluso en los padres de los pacientes con TEA, lo que sugiere un origen genético. La actividad disminuida de la enzima limitante de la síntesis de melatonina explica por que los niveles están disminuidos y esto puede deberse a las variaciones encontradas en el gen

que codifica a la NAT. No obstante, no se puede concluir que la falta de la enzima sea la causa de la enfermedad, pero sí se le puede considerar como un factor de susceptibilidad. Los individuos con TEA frecuentemente tienen alteraciones en el ritmo vigilia-sueño y algunos de ellos tienen un patrón de oscilación libre en su actividad, lo cual es suprimido con la administración de melatonina. Como la melatonina influye en la plasticidad sináptica, su déficit puede afectar a las redes neuronales incrementando el efecto de otros procesos patológicos como la sinaptogénesis anormal. Los resultados obtenidos en este trabajo indican que un subgrupo de individuos con TEA y con niveles bajos de melatonina se puede beneficiar con el uso de la melatonina. El tratamiento con melatonina ayuda al parecer que los pacientes con TEA se duermen y se mantienen dormidos durante toda la noche, aunque no se conoce si la melatonina puede tener otros beneficios si se comienza a administrar antes de los tres años de edad. Se requiere de otros estudios para determinar el papel del déficit de la melatonina en la susceptibilidad a los trastornos psiquiátricos.

(Gloria Benítez-King, Héctor Solís Chagoyan)

Bibliografía

MELKE J, GOUBRAN BOTROS H, CHASTE P y cols.: Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*, 13: 90-98, 2008.

Mismos trastornos nuevas clasificaciones

■ La clasificación de la nosología psiquiátrica es un proceso de constante actividad. No es por lo tanto sorprendente que en el procedimiento que actualmente se está llevando a cabo para definir los nuevos sistemas de clasificación de las enfermedades mentales, tanto de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-V) como de la Organización Mundial de la Salud (CIE-11), se esté considerando la reubicación de algunos trastornos. Tal es el caso del trastorno de ansiedad generalizada y el de los padecimientos relacionados con el trastorno obsesivo-compulsivo. El trastorno de ansiedad generalizada se ha sometido a una serie de revisiones en cuanto a sus criterios de diagnóstico, que lo han alejado de su afiliación original junto con el trastorno de pánico y lo acercan más al trastorno depresivo mayor. Este acercamiento se justifica por su alta comorbilidad con la depresión y por que además es probable que compartan el mismo riesgo genético. Una revisión recientemente publicada resume la información actual de los datos que se han utilizado para comparar la relación entre ambos trastornos en varios aspectos claves de su validación. Si bien existe poca información en los aspectos claves para la validación de la ansiedad generalizada, se han propuesto algunas conclusiones tentativas en cuanto a su relación con la depresión mayor. Es indudable que la ansiedad generalizada se traslapa con la depresión en aspectos tales como la genética, el ambiente infantil, así como ciertas características demográficas y de personalidad. Sin embargo, esto es cierto también para otros trastornos de ansiedad, siendo el trastorno de pánico el ejemplo más claro al respecto. Por otra

parte, los datos que provienen de los eventos de la vida, los trastornos de la personalidad, la biología y la farmacología están mezclados mostrando tanto similitudes como diferencias con la depresión. Por consiguiente, si bien la mayor parte de la evidencia apoya una relación cercana de las dos entidades, lo inespecífico de algunos otros datos cuestiona qué tan válido es acercar a la ansiedad generalizada a la depresión y alejarla del resto de los trastornos de ansiedad. Seguramente estas discrepancias darán lugar a debates que permitan llegar a un consenso final.

En el año 2006 se convocó a una reunión a un grupo de expertos en el trastorno obsesivo-compulsivo y padecimientos relacionados, para revisar y discutir la interrelación de estos padecimientos y para sugerir enfoques que permitan llenar los huecos de conocimiento que actualmente se tienen sobre estas entidades clínicas. Como resultado se propuso mover al trastorno obsesivo-compulsivo del grupo de los trastornos de ansiedad, donde actualmente se encuentra. De esta manera la clasificación del DSM se acercaría más a la actual de la CIE en la que el trastorno obsesivo-compulsivo se agrupa dentro de la categoría de trastornos neuróticos, de los relacionados al estrés y de los somatoformes. Al parecer hay similitudes entre estos trastornos en fenomenología, comorbilidad y sistemas de neurotransmisión así como factores genéticos y de respuesta a los tratamientos. Para ello se propone crear en el DSM-V una nueva categoría denominada trastornos relacionados al trastorno obsesivo-compulsivo. Desde luego que se requieren más estudios para comprender mejor las relaciones entre estos padecimientos y definir sus fronteras. La creación de nuevas categorías diagnósticas si bien puede generar consecuencias favorables no deja de tener también complicaciones.

(Francisco Romo Nava)

Bibliografía

HETTERNA JM.: The nosologic relationship between generalized anxiety disorder and major depression. *Depression Anxiety*, 25: 300-316, 2008.
HOLLANDER E, BRAUN A, SIMEON D.: Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive-compulsive related disorders. *Depression Anxiety*, 35: 317-329, 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

