

Serie Psiquiatría

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 3, Número 3, Diciembre 2017

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Hipertensión y psiquiatría: puntos de encuentros y desencuentros
Ezequiel Ais, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Estudio de Registro de las Demencias Rápidamente Progresivas en un Centro de Alta Complejidad: hacia un Diagnóstico Adecuado de las Demencias Autoinmunes en Nuestro País
da Prat de Magalhaes G, Rojas G, Gatto E y colaboradores
Neurología Argentina 9(3):173-185, Sep 2017 8

2 - Empleo de Lurasidona para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor con Características Mixtas: Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo
Suppes T, Silva R, Loebel A y col.
American Journal of Psychiatry 173(4):400-407, Abr 2016 10

3 - N-Acetilcisteína para el Tratamiento de los Pacientes con Trastornos Psiquiátricos: Conocimientos Actuales y Perspectivas Futuras
Minarini A, Ferrari S, Galeazzi G y col.
Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 13(3):279-292, Mar 2017 12

4 - Trastorno Bipolar: Papel de la Inflamación y Obtención de Biomarcadores de la Enfermedad
Muneer A
Psychiatry Investigation 13(1):18-33, Ene 2016 13

5 - Uso de N-Acetilcisteína en Pacientes con Adicción a la Cocaína y Recaídas
Corbit L
The Neuroscience of Cocaine 645-653, 2017 16

6 - Hacia una Comprensión Neurodinámica del Pródromo de la Esquizofrenia
Mikanmaa E, Grent-t-Jong T, Ulhaas P y col.
Neuroimage 1-57, Nov 2017 18

Novedades seleccionadas

7 - Efectos de la Lurasidona y la Quetiapina de Liberación Prolongada sobre la Somnolencia Diurna y la Función Cognitiva en Pacientes con Esquizofrenia
Harvey P, Siu C, Loebel A
Schizophrenia Research 2(5):7-12, Jun 2016 20

8 - Beneficios de la Mirtazapina y la Quetiapina en Presencia de Insomnio
Karsten J, Hagenaw L, Kamphuis J, Lancel M
Journal of Psychopharmacology 31(3):327-337, Mar 2017 21

9 - Vilazodona y Función Sexual en Adultos Sanos
Clayton A, Durgam S, Szegedi A y col.
International Clinical Psychopharmacology 32(1):27-35, Ene 2017 23

Contacto directo 25

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 26

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Psiquiatría, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 7
Bioquímica	4, 9
Cardiología	A
Diagnóstico por Laboratorio	4, 9
Farmacología	2, 3, 5, 7-9
Geriatría	A
Gerontopsiquiatría	1
Inmunología	1, 4
Medicina Familiar	A, 7, 9
Medicina Farmacéutica	2, 3, 7-9
Medicina Interna	A, 7, 9
Neurología	A, 1, 5-7, 9
Obstetricia y Ginecología	9
Psicofarmacología	2, 3, 5, 7-9
Psiquiatría Clínica de Adultos	A, 1, 2, 4-9
Salud Mental	A, 1-9
Salud Pública	A
Toxicología	5
Urología	9





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián Alejandro Alvano, Pablo
Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar
Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan
C. Chachques, Luis A. Colombato (h),
Dalmo Correia Filho, Sixto Raúl
Costamagna, Carlos Crespo, Carlos
Damin, Jorge Daruich, Eduardo de
la Puente, Raúl A. De Los Santos,
Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto
Elizalde, Miguel A. Falasco (h),
Germán Falke, Fernando Filippini,
Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María
Esther Gómez del Río, Alcides Greca,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Roberto Iérmoli,
Miguel A. Largaia, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lottersberger, Olindo Martino, Jorge
Máspero, Marcelo Melero, José
María Méndez Ribas, José Milei,
Alberto Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,
Angel Nadales, Carlos Nery Costa,
Beatriz Oliveri, Domingo Palmero,
Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo
Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel
Leonardo Piskorz, Eduardo Pro,
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.
Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo
Trivi, José Vázquez, Juan Carlos
Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M.
Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el depósito
que establece la ley N° 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan
la opinión de sus firmantes o de los
autores que han redactado los artículos
originales. En virtud de que este material
ha sido intelectualmente compuesto por
sus autores exclusivamente, los editores y
patrocinantes no son responsables por la
exactitud, precisión y vigencia científica de
la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica. Prohíbe la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica
(SIIC).


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Psiquiatría

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Honoraria
Amelia Musacchio de Zan

Dirección Científica
Alberto Monchablón Espinoza

Coordinación Científica
Andrés Zubrzycki

Comité de expertos

(en actualización)

Elías Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Daniela Bordalejo, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, José Eduardo Carreño Rendueles, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, José Giner, Leonardo Gojman, Teresinha Fátima Hassan, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Miguel Márquez, Andrea Márquez López Mato, Miguel Angel Materazzi, Alberto Monchablón Espinoza, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alfredo Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva Ibarra, Jaime Smolovich, Manuel Suárez Richards, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik, Andrés Zubrzycki.

Fuentes científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina
Acta Psiquiátrica Scandinavica
Actas Españolas de Psiquiatría
Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría
y Ciencias Afines
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
Alcmeon
American Journal of Medicine
American Journal of Psychiatry
American Journal on Mental Retardation (AJMR)
Annals of Internal Medicine
Archives of General Psychiatry
Archives of Internal Medicine
Archives of Neurology
Australian and New Zealand Journal of
Psychiatry
British Journal of Psychiatry
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Psychiatry
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Neuropharmacology
Clinical Psychology
Clinical Psychology: Science and Practice
Current Opinion in Neurobiology
Current Opinion in Psychiatry
Depression and Anxiety
Drugs
European Archives of Psychiatry and Clinical
Neuroscience
European Neuropsychopharmacology
General Hospital Psychiatry
German Journal of Psychiatry
International Clinical Psychopharmacology
International Journal of Psychoanalysis
International Psychogeriatrics
Jornal Brasileiro de Psiquiatría
Journal of Anxiety Disorders
Journal of Child and Adolescent
Psychopharmacology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Clinical Psychopharmacology
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology
Journal of Internal Medicine
Journal of Nervous and Mental Disease
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Journal of Neuropsychiatry and Clinical
Neurosciences
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of Psychopharmacology
Journal of Sex Research
Journal of Studies on Alcohol
Journal of the American Academy of Child and
Adolescent Psychiatry
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the European College of
Neuropsychopharmacology
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Neurology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Psiquis
Psychiatry Annals
Psychiatric Bulletin
Psychiatric Rehabilitation Journal
Psychiatry
Psychiatry Research-Neuroimaging
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
Psychology and Psychotherapy-Theory Research
and Practice
Psychosomatics
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Clínica Psicológica
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana
Salud(i)Ciencia – SIIC
Schizophrenia Bulletin
Science & Medicine
Scientific American
SIIC Data Bases
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo
Trends in Neurosciences (TINS)
World Psychiatry

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Hipertensión y psiquiatría: puntos de encuentros y desencuentros

Agreements and disagreements between hypertension and psychiatry

“Cada vez existe mayor información respecto de la relación entre el cerebro y el corazón, ya que esta es una relación bidireccional. Bajo estas consideraciones, el trabajo conjunto entre los diferentes especialistas o profesionales es un hecho que, cada vez más, será la norma y no la excepción.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Ezequiel Ais

Médico, Universidad Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del entrevistado.
	www.siicsalud.com/dato/141469

Ciudad de Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)
SIIC: El concepto de patrón de conducta tipo A (PCTA) fue reconocido hace décadas. ¿Por qué se considera que, para algunos expertos, se trata de una forma de conflicto socialmente aceptable?

EA: Dado que el PCTA comprende como rasgos psicológicos principales impaciencia, hiperactividad, hostilidad y actitud competitiva, es considerado positivo en algunos contextos donde es necesaria una conducta eminentemente ejecutiva. Dentro de la sociedad de consumo, estos rasgos o características psicológicas reflejan, por un lado, actitudes basadas en la hipervaloración del refuerzo inmediato y continuo, y por el otro, una incapacidad para la demora de la gratificación, por lo que aparece la autoimposición de actividades estresantes y dirigidas a la búsqueda de nuevas sensaciones.

En relación con la agresividad, se piensa que la sociedad fomenta excesivamente su sublimación, generada en el sujeto por la lucha de intereses en un marco de competitividad omnipresente.

¿Se dispone de modelos que permiten establecer fundamentos teóricos para el PCTA?

La concepción del constructo PCTA ha ido evolucionando con el tiempo, originalmente fue definido por Friedman y Roseman en su libro *“Type A behavior and your heart”* como un complejo de acciones y emociones que pueden observarse en cualquier persona que está envuelta en una

lucha crónica e incesante para lograr cada vez más en cada vez menos tiempo. Se entiende, de esta manera, que el PCTA no es un trastorno psicológico sino el patrón de conductas reactivas que tienen lugar cuando determinadas características de la personalidad de un individuo son puestas a prueba o activadas por un ambiente específico.

Dado que dicho patrón de conducta no constituye una entidad médica o psicológica establecida, no cuenta con un consenso respecto de criterios diagnósticos, por lo tanto no existen modelos consensuados como en el caso de los trastornos de ansiedad. Sin embargo, se han presentado modelos que fundamentan las manifestaciones de dicho patrón, que según Anderson y Smith son:

Modelo mecanicista. En este modelo, el PCTA se considera una respuesta de afrontamiento emitida para controlar amenazas actuales o potenciales de pérdida de control. El modelo predice respuestas fisiológicas que pueden ser patógenas, sólo cuando las personas con PCTA encuentran cierta clase de situaciones (percibidas como amenazas o desafíos ambientales).

Modelo de interacción biológica. En este modelo las conductas manifiestas y la reactividad fisiológica son vistas como “coefectos” de la misma causa, una predisposición situacionalmente activada con base en la propia constitución biológica, caracterizada por la reactividad del sistema nervioso autónomo. Esta visión refleja una respuesta simpática excesiva a los estímulos estresantes ambientales. En su versión más radical, este modelo considera el PCTA como un índice poco preciso del grado de respuesta beta-adrenérgica.

Modelo transaccional. Mantiene, como los modelos anteriores, que los desafíos y las demandas provocan, y probablemente refuerzan, el PCTA en las personas predisuestas. Sin embargo, a diferencia de los anteriores, estos sujetos no son vistos como reactivos ante situaciones estresantes, sino por el contrario, son vistos como generadores de desafíos o demandas de su ambiente. Desde este punto de vista, el PCTA es un circuito de comportamientos que genera y responde a desafíos y demandas.

Sobre la base de estos conocimientos, ¿es posible modificar el PCTA? De ser así, ¿qué estrategias se proponen con ese objetivo?

El PCTA es modificable a partir de una serie de modalidades de tratamiento. Las técnicas utilizadas se agrupan en ocho categorías: educación sobre cardiopatía coronaria, educación sobre PCTA, entrenamiento en relajación, terapia de reestructuración cognitiva, entrenamiento por medio de la imaginación en habilidades de afrontamiento, práctica de las habilidades de afrontamiento mediante representación de papeles o en la vida real, apoyo emocional en la atmósfera empática del grupo e interpretación psicodinámica de los conflictos y motivos inconscientes del PCTA.

La modalidad terapéutica que más ha demostrado eficacia es la combinación de un programa compuesto por una modalidad educativa sobre el PCTA y terapia cognitiva conductual de reestructuración cognitiva.

El metanálisis de Nunes, Frank y Kornfeld (1987) ha mostrado que el tratamiento del PCTA reduce significativamente la recurrencia de infarto de miocardio, la combinación de infarto y muerte a un año y, más notoriamente, la combinación de infarto de miocardio y mortalidad a tres años.

En otro orden, el estrés se define, en forma práctica, como la respuesta del organismo a distintos factores de demanda, ya sea mediante la adaptación o la tensión. ¿Cuál es el vínculo entre el estrés agudo o crónico, por un lado, y las enfermedades cardiovasculares, por el otro?

El estrés agudo, que tiene un estrecho vínculo con las enfermedades cardiovasculares, frecuentemente sigue a catástrofes naturales o guerras, y se ha relacionado con un aumento de infarto agudo de miocardio y arritmias. También se conoce el caso de la muerte súbita relacionada con el fallecimiento de un ser querido en pacientes con enfermedad cardíaca. De hecho, un estudio poblacional con 95 647 personas que perdieron a un ser querido, seguidas durante cinco años, demostró que el riesgo relativo fue mayor en aquellas personas con enfermedad cardíaca isquémica en todos los grupos etarios, normalizándose al mes del duelo.

En resumen, la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca y la descarga sistólica, aumentando por consiguiente el volumen minuto; por otra parte, incrementa la resistencia periférica total produciendo aumento de las presiones sistólica, diastólica y media. En un paciente con disfunción endotelial o aterosclerosis previa, estas respuestas pueden producir inestabilidad eléctrica cardíaca, aumento de la viscosidad sanguínea, incremento de la actividad plaquetaria, hemoconcentración y disminución del flujo coronario. Estos hechos se traducen en taquicardia, fibrilación ventricular o cuadros de isquemia por ruptura de una placa vulnerable que conducen al infarto agudo de miocardio o a la muerte súbita. En los casos de estrés crónico se mantiene activado el sistema hipofisario-suprarrenal-cortical.

Aisladamente o potenciando su efecto unas con otras, las siguientes condiciones psicosociales son las que inician o precipitan la cascada de efectos fisiopatológicos mencionados anteriormente: hostilidad, aislamiento social, actividad diaria estresante y depresión. Las situaciones mencionadas, a su vez, producen alteraciones en los mecanismos de comportamiento: dietas inadecuadas que conducen o desestabilizan un cuadro de hiperlipoproteinemia, obesidad o diabetes; incremento del tabaquismo; sedentarismo; mala adhesión al tratamiento. Como es evidente, el estrés no sólo es un factor de riesgo como vía interna, sino que también actúa como generador y multiplicador de otros factores de riesgo cardiovascular por vía externa.

Se describen diferencias en la respuesta fisiológica al estrés agudo de origen físico o psicológico. ¿Cuáles son esas distinciones?

La respuesta fisiológica frente al estrés físico y psicológico es diferente. Se ha observado que hablar en público produce una mayor respuesta suprarrenal-medular en la que el nivel plasmático de adrenalina se incrementa al doble, mientras que el de noradrenalina aumenta sólo el 50%; la respuesta al estrés físico, como por ejemplo, subir escaleras durante cuatro minutos, incrementa la liberación de noradrenalina tres veces, mientras que la adrenalina aumenta sólo el 50%.

De esta manera se podrían entender las diferencias en las respuestas frente al estrés mental y físico: en el primero se encuentra una mínima elevación de la frecuencia cardíaca pero un considerable aumento de la presión arterial, si lo comparamos con el ejercicio. Sin embargo, el umbral del doble producto para inducir isquemia es considerablemente menor en el estrés mental, en comparación con el del ejercicio. Un posible mecanismo que explique esta diferencia es que el estrés mental en el laboratorio se presenta como un factor estresante súbito sin período de calentamiento, usualmente los máximos cambios hemodinámicos se observan al comienzo de su aparición y resultan en anomalías isquémicas y eléctricas tempranas, a diferencia del ejercicio físico, donde siempre se presenta en forma gradual.

En la respuesta crónica al estrés se menciona la participación de distintas estructuras del organismo. ¿Qué contribución de estos factores neuroendocrinos parecen asociarse con la aterosclerosis y la disfunción endotelial?

Desde el punto de vista fisiológico, la respuesta implica la intervención de diversas estructuras:

Nivel 1: Sistema de vías nerviosas. Conectan información ambiental, cortical, límbica y del cerebro medio integrando señales activadoras o inhibitorias. Modula factores neuroendocrinos equiparados por niveles inferiores a partir del contexto.

Nivel 2: Hipotálamo. Entre los neuropéptidos liberados en el eje hipotálamo-hipofisario de relevancia en la respuesta al estrés encontramos las beta-endorfinas, el CRF (*corticotropin releasing factor*), que tiene efecto ansiogénico, y el neuropéptido Y. Dosis bajas de este último producen graves modificaciones clínicas y electrocardiográficas de isquemia, secundaria a vasoconstricción de pequeños vasos, produciendo una nueva forma de isquemia primaria que se diferencia del resto por no ser producida por un proceso ateromatoso, que, además, produce espasmo arteriolar distal y generalizado que la diferencia de la angina variante, caracterizada por espasmos de uno o más segmentos.

Nivel 3: Adenohipófisis. La liberación de ACTH es parte de la respuesta normal al estrés, así como la liberación de vasopresina, prolactina, hormona de crecimiento y endorfinas. La vasopresina se vincula con estímulos emocionales rápidos como la reacción de fuga, mientras que la hormona de crecimiento, las endorfinas y la ACTH se elevan en respuesta al estrés crónico.

Nivel 4: Corteza suprarrenal y órganos efectores. El circuito se cierra a este nivel quedando perfectamente modulado para mantener la homeostasis por medio de receptores químicos y mecánicos capaces de dar una retroinformación. Además, está restringido por ritmos circadianos; por ejemplo, la secreción de cortisol es máxima en las primeras horas de la mañana.

Como es evidente, el estrés no sólo es un factor de riesgo en sí, vía interna, sino que también actúa como generador y multiplicador de otros factores de riesgo cardiovascular, vía externa.

Estas alteraciones contribuyen significativamente a la activación neuroendocrina y plaquetaria, mecanismos condicionantes para la aparición de aterosclerosis y disfunción endotelial. Asimismo, niveles elevados de inhibidor 1 del activador de plasminógeno, que también ha sido detectado en pacientes con estrés crónico, estarían ligados a anomalías de la hemostasia y la trombosis, como la agregación plaquetaria, la disminución del tono vagal y las alteraciones del sistema fibrinolítico. La progresión de estos procesos lleva a eventos clínicos como síndromes isquémicos agudos, arritmias significativas o ambos.

De acuerdo con los conocimientos actuales, ¿qué elementos vinculan la depresión unipolar con la enfermedad coronaria?

La depresión desempeña un papel significativo en la promoción de eventos coronarios, tanto en personas con enfermedad coronaria como en individuos sanos. Su prevalencia en estudios comunitarios es del 5%, y entre pacientes con enfermedad coronaria llega al 18%. Más importante aún es el hecho de que, entre los pacientes con eventos coronarios agudos, un 41% presenta síntomas depresivos significativos, mientras que luego de un infarto la prevalencia es del 45%, observándose que del 15% al 22% de estos sujetos cumplen criterios de depresión mayor.

Así, los síntomas depresivos se asocian con eventos cardíacos y en pacientes que han tenido un infarto su presencia tiene valor pronóstico a largo plazo.

La estimulación crónica del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal causada por la depresión origina, frecuentemente, aumento de los niveles de cortisol plasmático y reducción de la actividad hipofisaria-suprarrenal, disminuyendo la retroalimentación negativa, como se pone de manifiesto por la falta de supresión en la secreción de cortisol seguida de la administración de dexametasona.

El incremento sostenido de cortisol se asocia con la supresión de las hormonas de crecimiento y sexuales, y la estimulación del sistema nervioso simpático; esto se vincula con altas concentraciones de noradrenalina plasmática. Como consecuencia de ello, estos pacientes depresivos pueden presentar mayor frecuencia cardíaca en reposo, en relación con controles sanos, y muestran disfunción simpática, que incluye disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, disfunción barorrefleja e incremento de la variabilidad del segmento QT.

El hipercortisolismo, asociado con el bloqueo de las hormonas de crecimiento y sexuales, promueve la obesidad central, que puede tener lugar con pérdida de peso global, y un aumento de los ácidos grasos periféricos y portales. Estos cambios metabólicos contribuyen a una mayor resistencia a la insulina y diabetes entre las personas deprimidas. Asimismo, los pacientes deprimidos presentan anomalías plaquetarias, que incluye un aumento en la concentración de tromboglobulina y factor 4 plaquetario, y un incremento de receptores glucoproteicos IIb/IIIa. Además, hay evidencia de hiperactividad del transportador de 5 hidroxitriptamina (5 HT), aumentando la respuesta de las plaquetas a la serotonina.

Los pacientes deprimidos presentan también aumento en los niveles de proteína C-reactiva, interleuquina 6, factor de necrosis tumoral y otras proteínas inflamatorias, secundario a la estimulación hipofisaria-hipotalámica-suprarrenal, a la activación del sistema simpático y a la hiperglucemia. A todo esto se le suma el hecho de que la depresión se asocia con mayor incidencia de disfunción endotelial, incluidos los pacientes jóvenes sin otra enfermedad que la depresión.

¿Caben las mismas consideraciones para el trastorno bipolar? ¿Por qué?

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica, rítmica y recurrente. Incide en el 3% al 5% de la población. Si bien hay pruebas a favor de la asociación entre depresión y riesgo cardiovascular, hasta el momento, los datos en relación con el trastorno bipolar son escasos y contradictorios. Existe cierto acuerdo respecto de que la depresión con síntomas melancólicos (anhedonia, falta de reactividad, despertar temprano, anorexia, culpabilidad) se asocia con pérdida de peso y, en algunos casos, con obesidad abdominal, mientras que la depresión con síntomas atípicos (reactividad, aumento del apetito, hipersomnia, abatimiento), se vincula con sobrepeso y obesidad. En el trastorno bipolar es más frecuente encontrar depresión con síntomas atípicos y probablemente también se asocie con obesidad abdominal y sobrepeso.

En los últimos años se ha puesto creciente atención respecto de enfermedades médicas en pacientes con esquizofrenia, y más recientemente esto se ha trasladado también a los pacientes con trastorno bipolar, evaluando obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial. Sin embargo, todavía estos estudios son pocos, y escasos los relacionados específicamente con el síndrome metabólico. Esto es importante dado que la presencia de síndrome metabólico parece identificar un riesgo cardiovascular adicional, más allá de los factores de riesgo en forma individual. De hecho, su presencia incrementa de 3 a 5 veces el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria y 6 veces el riesgo de diabetes tipo 2.

El síndrome metabólico tiene una prevalencia alarmante en los EE.UU., con estimaciones tan altas como el 28% de la población, si se incluyen los pacientes en tratamiento farmacológico por hipercolesterolemia.

Son muy pocos los estudios que evaluaron la presencia de síndrome metabólico en la población de pacientes con trastorno bipolar. Entre los más importantes están los trabajos de Fagiolini y colaboradores, que evaluaron la presencia de trastornos metabólicos en una población de 171 pacientes bipolares por el método NCEP ATP III. El 30% de los sujetos cumplía los criterios de síndrome metabólico; el 49%, los de obesidad abdominal; el 41%, los de hipertrigliceridemia; un 48% los de hipertrigliceridemia o tratamiento para reducir los niveles de colesterol; un 23% tenía bajos niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc); un 39% cumplía con los criterios de hipertensión arterial, y el 8% tenía intolerancia a la glucosa o se encontraba bajo tratamiento. Los pacientes obesos o con síndrome metabólico tenían en su historia vital más intentos de suicidio. No se sabe si esto es por las características biológicas especiales de esta población, por el impacto conductual de la depresión en la salud general, por un aumento de los índices de tabaquismo, sedentarismo y aumento de la ingesta compulsiva o bien por una disminución del cuidado general y baja adhesión a los regímenes terapéuticos farmacológicos. Además, es importante tomar en cuenta cómo contribuye en estos datos la medicación. En síntesis, la prevalencia de síndrome metabólico es mayor en la población con trastorno bipolar, y esto condiciona, en parte, su futuro.

¿Considera que podría optimizarse la atención de los aspectos psicosociales de los pacientes con enfermedad cardiovascular mediante cambios curriculares en la formación de los profesionales?

Por supuesto, ya que dentro de la formación curricular de pregrado, los aspectos psicosociales respecto de las enfermedades cardiovasculares no son abordados en cardiología o en psiquiatría.

Durante la residencia o el posgrado sólo son abordados muy parcialmente desde la psiquiatría cuando se realiza la rotación de interconsulta. Esto también está influido por quienes confeccionan la currícula de los programas de pregrado, como los de la residencia, y su concepción de la relación mente-cuerpo. Los profesionales encargados de realizar las modificaciones curriculares deben tener la intención de realizar un cambio. En mi opinión, se debería comenzar por mejorar y difundir tanto la interconsulta como la psiquiatría de enlace. En psiquiatría, la labor clínica consiste en evaluar e interpretar, en forma objetiva y oportuna, los relatos personales de los pacientes.

En consonancia con un número cada vez mayor de información científica, la experiencia humana subjetiva se origina y depende del funcionamiento cerebral. La mente no existe fuera de la cristalización física del cerebro y entonces lo mental o funcional y lo biológico u orgánico, lejos de ser dos materias radicalmente distintas, son diferentes maneras de entender o analizar el mismo sistema.

En la práctica, sostener esta posición implica un reacomodamiento del especialista en psiquiatría dentro del equipo de cardiología. El modelo propuesto para ello es el que ofrece la psiquiatría de enlace, que se diferencia de la interconsulta (la práctica más extendida en nuestro medio), ya que integra al psiquiatra como un miembro más del equipo, estando en contacto con toda la comorbilidad médica y psiquiátrica.

En términos epidemiológicos, la psiquiatría de enlace aborda el denominador (grupo completo de pacientes) de la prevalencia de morbilidad psiquiátrica en los ámbitos médicos, mientras que en la interconsulta, debido a la naturaleza del proceso de derivación, se aborda sólo el numerador (sólo los derivados) de dicha prevalencia. Como resultado de esto, las funciones del especialista en psiquiatría dentro de cualquier unidad médico-quirúrgica comprenden: practicar la prevención primaria, secundaria y terciaria; adoptar las metodologías de detección de casos; proporcionar educación continua al equipo no psiquiátrico para promover la evaluación y derivación de pacientes con trastornos psiquiátricos; promover cambios estructurales y metodológicos para potenciar el diagnóstico oportuno y el seguimiento adecuado de los pacientes con trastornos psiquiátricos.

En función de sus conocimientos, ¿se dispone de publicaciones científicas acerca de la prevalencia y el enfoque de las variables psicosociales en pacientes con enfermedad cardiovascular en América Latina?

Existe en la actualidad un vacío respecto de publicaciones que traten variables psicosociales en el ámbito de la cardiología y, particularmente en nuestro país, dichas publicaciones

son escasas. Nuestro grupo de trabajo del Hospital Argerich publicó, en la revista Vertex en 2008 (Vetere y col.), un estudio con 157 personas, 57 hipertensos sin complicaciones clínicas y 100 controles. A ambos grupos se les realizó una entrevista clínica estructurada SCID I (subescala de trastornos de ansiedad) y se encontró una mayor frecuencia de trastornos de ansiedad en el grupo de hipertensos esenciales respecto del grupo control.

Más recientemente, Bonet y col., de la Universidad Falvaloro, presentaron un trabajo que tiene como objetivo primario constatar la asociación entre factores de riesgo psicosociales, agotamiento vital, ansiedad e ira con eventos coronarios; en segundo lugar, buscan demostrar si los eventos se encuentran vinculados entre sí; y por último, buscan elucidar si la interacción conjunta de dos o más factores incrementa el riesgo para eventos coronarios. Para ello se realizó un estudio de casos y controles, con 165 pacientes de ambos sexos, de entre 35 y 75 años; 90 sujetos con un evento coronario isquémico agudo y 75 controles internados por un evento agudo de causa cardíaca no isquémica. Se encontró que: el agotamiento vital se encuentra asociado estadísticamente con el evento coronario isquémico agudo, los factores de riesgo psicosocial se encuentran relacionados entre sí, y la presencia simultánea de agotamiento vital y ansiedad incrementan la probabilidad de un evento coronario isquémico agudo.

A modo de conclusión, por favor, resuma sus recomendaciones para la práctica clínica cotidiana.

En síntesis, cada vez existe mayor información respecto de la relación entre el cerebro y el corazón, y ésta es una relación bidireccional que afecta, tanto en forma positiva como negativa, los órganos blanco involucrados, así como los sistemas inmunitario y endocrino. El especialista en psiquiatría recibe cada vez mayor presión por buscar disfunciones metabólicas, entre otras problemáticas médicas (no debe dejar de lado realizar un análisis de laboratorio, pesar al paciente, medir el perímetro abdominal, etc.), dejando de lado la creencia de concebir al paciente como una mente en la nada y considerarlo como un organismo poseedor del complejo mente-cuerpo. También el cardiólogo, el clínico y otros especialistas deben integrar en su práctica las consideraciones de las manifestaciones conductuales de los pacientes, ya que éstas son el resultado de funciones de nuestro cerebro, las cuales tienen repercusiones en el funcionamiento del sistema u órgano en estudio.

Bajo estas consideraciones, el trabajo conjunto entre los diferentes especialistas o profesionales es un hecho que cada vez más será la norma y no la excepción.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Cómo citar este artículo

Ais E. Hipertensión y psiquiatría: puntos de encuentros y desencuentros. Trabajos Distinguidos Psiquiatría 3(3):4-7, Dic 2017.

How to cite this article

Ais E. *Agreements and disagreements between hypertension and psychiatry*. Trabajos Distinguidos Psiquiatría 3(3):4-7, Dic 2017.

Autoevaluación del artículo

El concepto de patrón de conducta tipo "A" fue reconocido hace décadas en el ámbito de la salud.

¿Por qué se considera que, para algunos expertos, el patrón de conducta tipo "A" es una forma de conflicto socialmente aceptable?

A, Por la presencia de rasgos psicológicos principales que favorecen conductas ejecutivas; B, Por su prevalencia superior al 80% de la población; C, Por su correlación significativa y directa con el mejor abordaje del estrés psicosocial; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/141469

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Estudio de Registro de las Demencias Rápidamente Progresivas en un Centro de Alta Complejidad: hacia un Diagnóstico Adecuado de las Demencias Autoinmunes en Nuestro País

da Prat de Magalhaes G, Rojas G, Gatto E y colaboradores

Sanatorio de la Trinidad-Mitre, Buenos Aires, Argentina

[Estudio de Registro de las Demencias Rápidamente Progresivas en un Centro de Alta Complejidad: hacia un Diagnóstico Adecuado de las Demencias Autoinmunes en Nuestro País]

Neurología Argentina 9(3):173-185, Sep 2017

El deterioro cognitivo rápidamente evolutivo puede tener orígenes diversos. En consecuencia, la evaluación diagnóstica de los pacientes que lo presentan debe ser exhaustiva debido a que la enfermedad es potencialmente reversible.

El aumento de la expectativa de vida asociado con los avances diagnósticos y terapéuticos incrementa el impacto de enfermedades que antes eran poco prevalentes, como las demencias. De acuerdo con los datos censales, entre 480 000 y 500 000 personas padecen demencia en Argentina. Las causas más frecuentes de demencia son, en orden decreciente de frecuencia, la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular y la enfermedad por cuerpos de Lewy. El término incluye enfermedades diversas que generan un déficit mnésico, afectan dos o más dominios cognitivos adicionales y comprometen el funcionamiento cotidiano.

En la mayoría de los casos, la evolución de la demencia es lenta y progresiva, aunque existen cuadros de evolución rápida, asociados con un deterioro notorio. En estos casos, el diagnóstico es un desafío, sobre todo si se considera que en algunos casos hay posibilidad de tratamiento. La demencia rápidamente progresiva (DRP) se define cuando se observa una afectación aguda o subaguda de las funciones cognitivas con compromiso de las actividades cotidianas básicas. En algunos casos, es posible realizar el diagnóstico antes que aparezca el deterioro cognitivo, aunque puede observarse un deterioro cognitivo rápidamente evolutivo (DCRE). Las etiologías posibles incluyen la enfermedad priónica de Creutzfeldt-Jakob (CJD), causas tóxico-metabólicas, vasculares, neoplásicas, inflamatorias, nutricionales, infecciosas o neurodegenerativas. Además, se incluyen las encefalopatías autoinmunes, con un incremento de las posibilidades diagnósticas.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de caracterizar a los pacientes con DCRE atendidos en un centro de alta complejidad de la Ciudad de Buenos Aires,

con el fin de identificar las principales causas subyacentes. En segundo lugar, se compararon las características de los pacientes con DCRE de etiología probablemente autoinmune frente a aquellos sin sospecha de etiología autoinmune. Finalmente, los autores elaboraron recomendaciones para la atención de estos pacientes.

Pacientes y métodos

El estudio fue observacional, analítico y de corte transversal y se llevó a cabo mediante el análisis de la información obtenida en una base de datos de consultas neurológicas. Los 50 pacientes seleccionados eran adultos y cumplían los criterios para el diagnóstico de DCRE. El DCRE fue definido ante una evolución mayor de un mes y menor de 2 años. También se prestó atención a otras variables como el síndrome confusional agudo, la EA, la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia vascular, la demencia frontotemporal y la epilepsia y cuadros relacionados.

El DCRE de probable origen autoinmune fue definido ante la observación de trastornos cognitivos, psiquiátricos, o ambos, de evolución rápida, en presencia de anticuerpos contra un antígeno definido y relevante desde el punto de vista clínico y terapéutico. Asimismo, se tuvieron en cuenta los resultados de los estudios efectuados mediante neuroimágenes y la presencia de líquido cefalorraquídeo (LCR) con características inflamatorias y de otros signos neurológicos característicos de la encefalitis autoinmune. Los anticuerpos encontrados en el suero o en el LCR fueron analizados mediante inmunofluorescencia indirecta con el fin de conocer su reacción con los antígenos neuronales asociados con las encefalitis autoinmunes.

Las evaluaciones efectuadas permitieron clasificar a los pacientes según el origen del DCRE y su etiología autoinmune. Todos los sujetos fueron evaluados desde el punto de vista demográfico, clínico y neurológico. Además, se llevaron a cabo análisis de laboratorio con perfil cognitivo e inmunológico. De ser posible y necesario, los pacientes fueron evaluados mediante punción lumbar, diagnóstico por imágenes y electroencefalograma. Los individuos con lesiones ocupantes de espacio fueron evaluados mediante biopsia cerebral. Las imágenes se obtuvieron por resonancia magnética (RMN) con gadolinio. Esto permitió identificar las características de CJD o la ausencia de dicho patrón.

El análisis estadístico incluyó el cálculo de las medias y las desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se evaluaron en términos de distribución de frecuencias. Además, se aplicó la prueba de Student y de Mann-Whitney. Las variables dicotómicas fueron analizadas mediante la prueba de chi al cuadrado, con correcciones de Fisher. Los análisis se llevaron a cabo mediante la aplicación del programa SPSS. Los valores con $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Resultados

El estudio fue llevado a cabo en una población de 50 pacientes, el 72% de los cuales eran hombres. La media de edad fue de 60.66 ± 18.31 años. El inicio de los síntomas había tenido lugar 8.97 meses antes, en tanto que el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de demencia o deterioro cognitivo fue de 7.52 meses. El período de internación osciló entre 2 y 346 días. El 16% de los pacientes falleció. El motivo de internación fue neurológico en el 86% de los casos. Asimismo, el 84% de los pacientes presentó hallazgos patológicos ante la evaluación neurológica de ingreso, incluida la alteración de los reflejos sacádicos y la rigidez. El reflejo de prehensión palmar, la bradicinesia y la afasia estuvieron presentes en el 16.67% de los pacientes, la paratonía y las mioclonías se observaron en el 11.9% de los casos, y la agnosia, el reflejo cutáneo plantar extensor y la hiperreflexia, en el 9.52% de los pacientes.

El 86% y 74% de los pacientes presentaron síntomas cognitivos y psiquiátricos, respectivamente. En cuanto a los síntomas cognitivos, los cuadros observados fueron la desorientación temporal y espacial, las fallas amnésicas, la afasia, el déficit atencional, la apraxia, el mutismo, la bradilalia y la paramnesia reduplicativa. Los síntomas psiquiátricos observados fueron las alucinaciones visuales, la apatía, la agitación psicomotora, la desinhibición, la abulia, los delirios, las alucinaciones auditivas, el insomnio y los cambios de conducta. Otros cuadros registrados fueron la depresión, la labilidad emocional, la parálisis pseudobulbar y el trastorno paroxístico de origen no epiléptico.

La aplicación de la escala *Mini Mental State Examination* (MMSE) arrojó un puntaje de 14.03 ± 8.72 , en tanto que la valoración clínica de la demencia fue de 2.25 ± 0.89 . Los diagnósticos más frecuentes fueron las enfermedades neurodegenerativas, el DCRE autoinmune (AI) y los cuadros relacionados con el VIH. Los marcadores sistémicos e inmunológicos valorados mediante análisis de laboratorio fueron normales. El 64% de los pacientes fue evaluado mediante punción lumbar. Los valores medios correspondientes a la glucorraquia, la celularidad y la proteinorraquia fueron 58.69 ± 17.27 mg%, 3 células por mm^3 y 49 mg%. Los análisis citológicos no arrojaron resultados patológicos.

El 98% de los pacientes fue evaluado mediante RMN con gadolinio. El resultado indicó un patrón característico de CJD en el 4% de los casos. El 32% de los sujetos presentó atrofia difusa o focal en el 28% y 4% de los casos, respectivamente. En el 9.56% de los pacientes evaluados con el fin de detectar una neoplasia se obtuvieron hallazgos positivos para adenocarcinoma infiltrante con metástasis. La valoración de anticuerpos autoinmunes indicó la presencia de 2 pacientes con reactividad contra el canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC) y un caso positivo para anticuerpos contra el receptor NMDA. La biopsia del sistema nervioso central (BSNC) fue realizada en 10 individuos, el 70% de los cuales obtuvo un diagnóstico definitivo. Los cuadros detectados fueron CJD, leucoencefalopatía multifocal progresiva, EA, Chagas, melanoma amelanocítico quístico, linfoma primario del SNC y meningioma típico.

El DCRE-AI tuvo lugar en el 24% de los pacientes. Aquellos con DCRE no autoinmune (DCRE-nAI) tenían una media de edad significativamente superior que los sujetos

con DCRE-AI. El tiempo de inicio de los síntomas entre los pacientes con DCRE-nAI y DCRE-AI fue 12 y 6.22 meses, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de demencia. Solo se detectaron fallecimientos entre los individuos con DCRE-nAI, con una frecuencia del 16%. Mientras que la valoración neurológica no arrojó diferencias significativas entre ambos grupos, la evaluación psiquiátrica indicó la presencia de síntomas en todos los pacientes con DCRE-AI, en tanto que en el grupo de sujetos con DCRE-nAI los síntomas psiquiátricos se presentaron con una frecuencia significativamente inferior. Los síntomas conductuales también fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes con DCRE-AI. En coincidencia con lo antedicho, el tratamiento con antipsicótico tuvo una frecuencia superior entre los enfermos con DCRE-AI.

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos ante el análisis del LCR. La RMN fue normal en el 50% y 34% de los pacientes con DCRE-AI y DCRE-nAI, respectivamente. La atrofia cerebral tuvo una frecuencia del 25% en el grupo con DCRE-AI y del 34% en el grupo con DCRE-nAI. Las descargas y paroxismos solo se hallaron en el EEG de algunos pacientes con DCRE-nAI. La biopsia del SNC solo tuvo lugar en individuos con DCRE-nAI. Por último, la administración de inmunomoduladores fue necesaria en el 75% de los pacientes con DCRE-AI y en el 10.53% de aquellos con DCRE-nAI.

Discusión

En general, las demencias neurodegenerativas tienen un curso lento y progresivo. Sin embargo, en algunos casos es posible observar una presentación atípica asociada con DCRE. Por este motivo, resulta importante tener en cuenta las causas potencialmente tratables del DCRE e iniciar un tratamiento oportuno. Los autores destacaron la realización de estudios complementarios como la RMN para arribar a un diagnóstico correcto de CJD. En cambio, la evaluación mediante EEG tuvo una utilidad relativa para identificar la causa del DCRE. En cuanto a la biopsia del SNC, su sensibilidad diagnóstica en presencia de demencia es del 20% al 67%. Solo se recomienda emplearla cuando otros estudios menos invasivos no resultan concluyentes.

La autoinmunidad fue la segunda causa más frecuente de DCRE. Puede indicarse que la prevalencia de DCRE-AI es mayor que lo esperado. Este cuadro se observó en individuos más jóvenes, con una evolución más breve en el momento de la anamnesis. También se verificaron diferencias al evaluar los síntomas psiquiátricos, que fueron más frecuentes en el grupo con DCRE-AI que en el grupo con DCRE-nAI. En coincidencia, el tratamiento antipsicótico fue más frecuente en el primer grupo de pacientes. Los autores sugieren que en un individuo joven que presenta un cuadro psicótico, DCRE y efectos adversos ante el tratamiento con dosis bajas de antipsicóticos típicos en ausencia de síntomas neurológicos adicionales debería evaluarse el diagnóstico de DCRE-AI. El aumento de la proteinorraquia en pacientes con DCRE-AI coincide con la presencia de inflamación.

La evaluación sistemática de los sujetos con DCRE-AI debe incluir una anamnesis detallada, un examen neurológico y cognitivo, análisis de laboratorio de rutina, neuroimágenes, examen del LCR, detección sistemática de

enfermedad oncológica, EEG y panel de anticuerpos para encefalitis autoinmune. En este último caso, se recomienda la evaluación en suero y LCR de anticuerpos contra antígenos neuronales asociados con encefalitis autoinmune y autoanticuerpos paraneoplásicos.

Las limitaciones del presente estudio incluyen la probabilidad baja de DCRE-AI en el centro de atención evaluado, la ausencia de pacientes con lesiones agudas y sospecha de DCRE, así como la exclusión de enfermos críticos. Además, los estudios complementarios no fueron realizados a todos los pacientes de manera sistemática. Es necesario contar con más estudios con el fin de obtener conclusiones definitivas y elaborar recomendaciones terapéuticas más consensuadas para los individuos con DCRE.

Conclusión

El DCRE puede tener orígenes diversos. En consecuencia, la evaluación diagnóstica de los pacientes que lo presentan debe ser exhaustiva debido a que la enfermedad es potencialmente reversible. Esto requiere la internación y la evaluación completa del paciente. Ante la sospecha de DCRE-AI se recomienda administrar tratamiento inmunomodulador ya que la probabilidad de respuesta es elevada. En general, los individuos con DCRE-AI son más jóvenes y presentan síntomas psiquiátricos con mayor frecuencia al inicio de la enfermedad, en comparación con los pacientes con DCRE-nAI.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156739

2 - Empleo de Lurasidona para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor con Características Mixtas: Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego y Controlado con Placebo

Suppes T, Silva R, Loebel A y colaboradores

Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU.

[Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder with Mixed Features: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study]

American Journal of Psychiatry 173(4):400-407, Abr 2016

La administración de lurasidona mejora significativamente la sintomatología depresiva en pacientes con depresión mixta. Además, la droga resulta segura y bien tolerada.

De acuerdo con los datos disponibles, los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) presentan características mixtas con una frecuencia de hasta el 45%. A diferencia de la depresión mayor pura, la depresión con características mixtas se asocia con un nivel mayor de gravedad, recurrencias, riesgo de suicidio, comorbilidad con los trastornos de ansiedad y el consumo de sustancias, disfunción y pronóstico desfavorable. En la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) se incorporó el especificador "con características mixtas", cuya consideración permite identificar la presencia de síntomas subclínicos pertenecientes al polo afectivo opuesto.

Hasta el momento no se cuenta con estudios controlados sobre la eficacia de los psicofármacos en pacientes con TDM con características mixtas. No obstante, los datos existentes indican que el tratamiento antidepressivo clásico no resulta eficaz y puede generar complicaciones, como el aumento del riesgo de suicidio y el viraje maniaco. En cuanto al uso de estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos atípicos, los datos disponibles y fundamentados mediante estudios son escasos. Lo antedicho indica la necesidad de contar con tratamientos fundamentados para los pacientes con TDM con características mixtas.

La lurasidona es un antipsicótico atípico que, además, posee efecto antidepressivo. Su mecanismo de acción incluye un nivel elevado de afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5HT_{2A} y 5HT₇. El efecto antidepressivo estaría mediado por el antagonismo 5HT₇. Según los datos disponibles, los antipsicóticos atípicos tienen propiedades estabilizadoras del estado de ánimo, en tanto que algunos también son eficaces como antidepressivos en presencia de trastorno bipolar. En cuanto a la lurasidona, su acción antidepressiva se corroboró en presencia de depresión bipolar al ser administrada sola o en combinación con litio o valproato.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la lurasidona para el tratamiento de los pacientes con TDM que presentan características mixtas.

Pacientes y métodos

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Participaron 211 pacientes ambulatorios de 18 a 75 años que recibían atención en diferentes instituciones de Estados Unidos y Europa. Todos presentaban TDM confirmado mediante la aplicación de la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders-Clinical Trial*. Dicha entrevista fue modificada con el fin de valorar la presencia de síntomas mixtos. Sólo se incluyeron pacientes que cursaban un episodio depresivo mayor, con un puntaje mayor o igual a 26 en la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). Además, los participantes debían presentar al menos 2 síntomas de manía durante la mayoría de los días de las 2 semanas previas al comienzo del estudio. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir tratamiento con lurasidona o placebo durante un período de 6 semanas. La dosis de lurasidona fue flexible y osciló entre 20 y 60 mg/día. No obstante, la dosis final se alcanzó a partir del día 8 de tratamiento.

El parámetro principal de evaluación fue el cambio del puntaje de la MADRS luego de 6 semanas de seguimiento. En segundo lugar, se aplicaron las escalas *Clinical Global Impressions-severity* (CGI-S), *Young Mania Rating Scale* (YMRS), *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) y *Sheehan Disability Scale*. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento se evaluaron según la incidencia y la gravedad de los efectos adversos. Además, se aplicaron la *Simpson-Angus Rating Scale*, la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) y la *Barnes Akathisia Rating Scale*. También se llevaron a cabo exámenes físicos, análisis de laboratorio y pruebas mediante electrocardiograma (ECG). La tendencia suicida fue evaluada mediante la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*. El funcionamiento

sexual fue evaluado mediante el *14-item Changes in Sexual Functioning Questionnaire*.

El análisis de los parámetros principal y secundarios de evaluación tuvo lugar mediante un modelo mixto para medidas repetidas. Los cambios de los parámetros evaluados entre el inicio y el final del período de seguimiento fueron analizados mediante un análisis de covarianza, que incluyó la última observación llevada a cabo. También se calculó el número necesario para tratar y el número necesario para dañar.

Resultados

Un total de 211 pacientes fueron incluidos en el período de 6 semanas de tratamiento a doble ciego, 209 de los cuales recibieron al menos una dosis de las drogas. El estudio fue completado por el 93.6% de los pacientes tratados con lurasidona y por el 85.3% de los que recibieron placebo. La dosis media de lurasidona fue de 36.2 mg. El tratamiento con 20, 40 y 60 mg de lurasidona tuvo lugar en el 32%, 29% y 39% de los pacientes, respectivamente. La cantidad promedio de episodios depresivos anteriores al inicio del estudio fue 4.3. La duración promedio del episodio depresivo índice fue de 3.5 meses, en tanto que los síntomas hipomaníacos subclínicos tuvieron una duración promedio de 2.6 meses antes de comenzar el ensayo. La cantidad de síntomas maníacos fue 2 en el 62.5% de los pacientes y 3 en el 37.5%. Los síntomas observados fueron, en orden decreciente de frecuencias, la fuga de ideas y la aceleración del pensamiento, la aceleración del discurso, la disminución de la necesidad de sueño, el aumento de la actividad y la energía, la elevación del estado de ánimo y la grandiosidad, entre otros.

El cambio del puntaje de la MADRS fue significativamente superior entre los pacientes tratados con lurasidona, en comparación con aquellos que recibieron placebo. El puntaje de la escala CGI-I también se modificó en forma significativamente superior entre los pacientes tratados con lurasidona. La mejoría del resultado de la MADRS no se asoció con el origen étnico, el sexo, la edad o el lugar de atención. La respuesta y la remisión tuvieron lugar en una proporción significativamente superior de pacientes tratados con lurasidona, en comparación con aquellos que recibieron placebo. La superioridad de la lurasidona también tuvo lugar al evaluar el cambio del puntaje de la YMRS, de la HAM-A y de la *Sheehan Disability Scale*.

La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue mayor o igual al 2% entre los pacientes tratados con lurasidona. Dicha frecuencia fue superior en comparación con lo observado en el grupo placebo. Los cuadros hallados con mayor frecuencia incluyeron las náuseas, la somnolencia, los mareos, la acatisia, el malestar abdominal, la xerostomía y el parkinsonismo. La discontinuación del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos tuvo una frecuencia del 2.8% y 5% entre los pacientes que recibieron lurasidona o placebo, respectivamente. Los síntomas extrapiramidales tuvieron una incidencia del 2.8% y 1%, respectivamente.

El cambio del peso corporal fue mínimo en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar los parámetros de laboratorio o el ECG. La aplicación de la *Columbia-Suicide Severity Rating*

Scale indicó proporciones similares de pacientes con ideación o conducta suicida en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias al evaluar la frecuencia de manía resultante del tratamiento instaurado. La administración de lurasidona se asoció con una mejoría significativa del funcionamiento sexual, en comparación con el uso de placebo.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que la administración de lurasidona mejora significativamente la sintomatología depresiva en pacientes con depresión mixta. Las ventajas del tratamiento con lurasidona, en comparación con el placebo, se observaron desde las semanas 1 y 2 de estudio ante la aplicación de las escalas MADRS y CGI-S, respectivamente. Además, la lurasidona generó una mejoría significativa de los síntomas maníacos, de la ansiedad y del funcionamiento de los pacientes. Los autores sugieren que, de acuerdo con los resultados obtenidos, la lurasidona es una droga eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes con depresión mayor con características mixtas. Este cuadro representaría un fenotipo intermedio entre el TDM y la depresión bipolar.

Los pacientes con 3 síntomas de manía al inicio del estudio presentaron una magnitud de efecto menor en comparación con aquellos con una cantidad más baja de síntomas. Este resultado coincide con lo informado en otros trabajos sobre la disminución de la respuesta al tratamiento en pacientes con síntomas concomitantes de polaridad opuesta. De todos modos, es necesario contar con más investigaciones al respecto. Puede indicarse que la aplicación de los criterios incluidos en el DSM-5 resulta útil para identificar a los pacientes con características mixtas.

Las dosis de lurasidona empleadas en el presente estudio fueron relativamente bajas. Esto permite sugerir que la acción de la lurasidona en pacientes con depresión mayor con características mixtas involucra tanto a los receptores dopaminérgicos como a los serotoninérgicos. La droga se une a dichos receptores con un nivel elevado de afinidad. Si se considera la importancia de los receptores 5-HT7 en términos de eficacia antidepressiva, el antagonismo provocado por la lurasidona resulta importante. La administración de dosis bajas de este fármaco habría contribuido con la tolerabilidad adecuada observada en el estudio.

Entre las limitaciones de la presente investigación, los autores destacaron la aplicación de criterios de inclusión que no coincidieron con los incluidos en el DSM-5 para el diagnóstico de características mixtas. Además, no se evaluaron la eficacia y la seguridad del tratamiento a largo plazo. Es necesario contar con estudios adicionales con el fin de definir la aplicación de los hallazgos a otros antipsicóticos atípicos.

Conclusión

La lurasidona es una droga eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con depresión mayor con características mixtas.

3 - N-Acetilcisteína para el Tratamiento de los Pacientes con Trastornos Psiquiátricos: Conocimientos Actuales y Perspectivas Futuras

Minarini A, Ferrari S, Galeazzi G y colaboradores

University of Modena and Reggio Emilia, Módena, Italia

[N-Acetylcysteine in the Treatment of Psychiatric Disorder: Current Status and Future Prospects]

Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology
13(3):279-292, Mar 2017

El uso de N-acetilcisteína es frecuente en pacientes con diferentes cuadros clínicos. En la actualidad, existe interés sobre el uso de N-acetilcisteína en pacientes con enfermedades psiquiátricas debido al mecanismo de acción de esta droga.

El uso de N-acetilcisteína (NAC) es frecuente en pacientes con diferentes cuadros clínicos. En la actualidad, existe interés sobre el uso de NAC en pacientes con enfermedades psiquiátricas. La NAC es un precursor de la cisteína, aminoácido necesario para la síntesis de glutatión. Entre las propiedades de la NAC se incluye la acción antioxidante. En este sentido, la depleción de glutatión generada por el estrés oxidativo puede ser revertida por la NAC. Además, esta sustancia regula el nivel de glutamato intracelular y extracelular ya que la cisteína es transportada dentro de la célula al mismo tiempo que el glutamato es expulsado mediante un antitransportador de cisteína y glutamato. Luego, el aumento del nivel extracelular de glutamato activa a los autorreceptores metabotrópicos mGluR2/3, cuya función da como resultado la inhibición de la excitotoxicidad mediada por el glutamato. De todos modos, la NAC posee acciones adicionales que, hasta el momento, no fueron comprendidas en su totalidad.

Los resultados obtenidos en estudios clínicos indican que la administración de NAC puede mejorar la evolución de los pacientes con diferentes trastornos psiquiátricos. En el presente estudio, los autores evaluaron la información disponible al respecto, así como las propiedades farmacológicas y neuroquímicas de la droga.

Métodos

La información utilizada fue obtenida mediante una búsqueda efectuada en las bases de datos Pubmed, Cochrane y PsycINFO. Los autores seleccionaron estudios clínicos, revisiones sistemáticas e informes de casos. Sólo se incluyeron estudios clínicos sobre el uso de NAC en pacientes con trastornos psiquiátricos.

Resultados

El uso de NAC fue evaluado en pacientes con trastornos relacionados con el consumo de sustancias. De acuerdo con los resultados obtenidos, la NAC disminuyó las ansias de consumo de cocaína, así como la respuesta a los indicios visuales relacionados con la droga. Los beneficios mencionados podrían vincularse con la acción de la NAC sobre la neurotransmisión glutamatérgica. En cuanto al *cannabis*, la administración de NAC se asoció con una mejoría significativa en términos de cantidad consumida y ansias de consumo. También se informaron beneficios sobre el funcionamiento cognitivo asociados con la abstinencia de la droga, así como una disminución de la impulsividad.

La NAC tendría un efecto positivo en individuos con dependencia de la nicotina que desean lograr la cesación tabáquica al actuar sobre la conectividad corticoestriatal. La NAC disminuyó el placer ante el consumo de cigarrillos y la cantidad de cigarrillos consumidos y se asoció con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad al combinarse con la vareniclina. En sujetos con dependencia de metanfetamina, la NAC disminuyó el deseo de consumo, aunque los resultados obtenidos no fueron concluyentes.

La NAC actúa sobre la neurotransmisión glutamatérgica, con lo cual podría brindar beneficios en presencia de juego patológico. De acuerdo con la información disponible, la droga disminuye la urgencia por jugar y la conducta relacionada con el juego. Otros autores informaron que la NAC es potencialmente beneficiosa en pacientes con trastornos de ansiedad y resistencia al tratamiento con otros fármacos. Los resultados de un estudio a doble ciego y controlado con placebo indicaron la disminución de los síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en pacientes tratados con NAC, aunque es necesario contar con más información al respecto. Otros autores hallaron una disminución significativa de la irritabilidad y la conducta autoagresiva en individuos con trastornos del espectro autista tratados con NAC, aunque la droga no mejoró los síntomas principales de la enfermedad.

El trastorno bipolar (TBP) podría asociarse con afectación del metabolismo oxidativo, lo cual indica la utilidad potencial del tratamiento con NAC. Según los datos disponibles, la administración de la droga, en combinación con el tratamiento farmacológico habitual, se relacionó con mejoría significativa del resultado de la *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS) y de la *Bipolar Depression Rating Scale* (BDRS), aunque el efecto sobre los síntomas depresivos fue el más acentuado. Otros autores informaron beneficios sobre el funcionamiento, la remisión sintomática y la ideación suicida, aunque es necesario contar con más información al respecto.

Los resultados disponibles indican que la administración de NAC a pacientes con depresión mayor no tiene un efecto significativo, aunque en algunos casos se observaron mejorías. En cuanto al trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y otros cuadros relacionados, el uso de NAC arrojó resultados alentadores. Por ejemplo, se informó disminución significativa del puntaje de la *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) y aumento del control de las obsesiones y de las compulsiones. En niños y adolescentes con TOC, el tratamiento complementario con NAC tuvo un efecto favorable, en tanto que no se observaron beneficios en pacientes con TOC resistente. Es necesario contar con más información sobre el uso de NAC en individuos con TOC.

La administración de NAC a pacientes con tricotilomanía se asoció con mejoría del crecimiento capilar y de los resultados de las escalas psicométricas, aunque los hallazgos son heterogéneos. En caso de dermatilomanía, el uso de NAC se asoció con mejoría significativa de los síntomas y de la cantidad de lesiones. De hecho, en algunos casos se observó la remisión completa, así como la mejoría de los resultados de la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (NE-YBOCS) y de la *Clinical Global Impression-Severity Scale*. En cuanto al uso de NAC en pacientes con onicofagia, los datos existentes son positivos pero limitados.

La esquizofrenia se asocia con disfunción glutamatérgica en la corteza prefrontal y con trastornos oxidativos e inflamatorios. De hecho, se informó una correlación entre

el estrés oxidativo, el subtipo diagnóstico y la gravedad de los síntomas. La administración de NAC como complemento del tratamiento en pacientes esquizofrénicos se asoció con la mejoría del resultado de la *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS). El tratamiento también mejoró el funcionamiento global y motor. En consecuencia, puede indicarse un beneficio potencial de la NAC en presencia de esquizofrenia.

Características farmacológicas de la NAC

La NAC es la forma acetilada de la cisteína y un precursor del glutatión con características antioxidantes. Su administración disminuye el nivel de radicales libres, entre otros efectos. Según lo hallado en estudios preclínicos, la NAC modula procesos fisiopatológicos implicados en la aparición de enfermedades psiquiátricas, como el estrés oxidativo, la apoptosis, la neurogénesis, la función mitocondrial, la neuroinflamación y la desregulación de los sistemas glutamatérgico y dopaminérgico. La droga también modificaría la neuroadaptación y la neuroplasticidad.

Es sabido que la NAC genera un incremento de los niveles de glutatión, el principal antioxidante endógeno. La droga atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y actúa en forma directa sobre los compuestos oxidantes, como el radical hidroxilo y el ácido hipocloroso. Estas vías se encuentran afectadas en presencia de enfermedades psiquiátricas, como la depresión, el TBP y la esquizofrenia. La NAC también tiene propiedades antiinflamatorias que constituyen otro mecanismo de acción potencial en pacientes psiquiátricos, especialmente en presencia de depresión. Otro mecanismo de acción de la NAC es la modulación de las vías glutamatérgica y dopaminérgica implicadas en la fisiopatología de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el consumo de sustancias.

El perfil de tolerabilidad y seguridad de la NAC es favorable, aun al administrar dosis elevadas. Los efectos adversos asociados con su administración incluyen trastornos gastrointestinales, neurológicos, conductuales, psicológicos, musculoesqueléticos y dermatológicos, entre otros. Las interacciones con otras drogas como el paracetamol, los quimioterápicos o el glutatión pueden ser significativas. Además, la NAC potencia el efecto de los nitratos con el consiguiente riesgo de hipotensión. Luego de su administración por vía oral, la NAC es absorbida en forma rápida y tiene una biodisponibilidad del 4% al 10%. La vida media de la NAC es de 6 horas y el 30% de la droga es excretado a nivel renal. El uso intravenoso de NAC puede generar toxicidad. El volumen de distribución de la NAC oscila entre 0.33 y 0.47 l/kg, en tanto que la unión a las proteínas plasmáticas puede alcanzar el 50%. Se recomienda precaución al administrar NAC a embarazadas o a mujeres durante la lactancia debido a la escasez de información al respecto. Es necesario contar con estudios adicionales sobre el uso de NAC en pacientes con enfermedades psiquiátricas.

Conclusión

La NAC no se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes con enfermedades psiquiátricas, aunque se informó su utilidad como complemento de otros tratamientos, así como su seguridad y tolerabilidad adecuadas. El interés sobre el uso de NAC en sujetos con enfermedades psiquiátricas coincide con el mecanismo de acción de la droga sobre el estrés oxidativo, la

disfunción mitocondrial, la inflamación y la desregulación glutamatérgica. La administración de NAC como complemento del tratamiento puede resultar útil en ausencia de respuesta adecuada, por ejemplo, en pacientes con TOC, depresión, TBP o esquizofrenia, entre otros trastornos. De todos modos, es necesario contar con más estudios al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156783

4 - Trastorno Bipolar: Papel de la Inflamación y Obtención de Biomarcadores de la Enfermedad

Muneer A

Riphah International University, Rawalpindi, Pakistán

[*Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers*]

Psychiatry Investigation 13(1):18-33, Ene 2016

Existe una asociación entre los episodios maníacos y depresivos observados en los pacientes con trastorno bipolar y el estado proinflamatorio. Esto tiene repercusiones terapéuticas potenciales, aunque es necesario contar con más estudios al respecto.

Los pacientes con trastorno bipolar (TBP) suelen presentar un cuadro que comienza en la adolescencia, caracterizado por oscilaciones recurrentes del estado de ánimo que pueden tener polaridad opuesta, es decir, el cuadro clínico puede oscilar entre episodios de depresión y episodios de manía. El curso clínico puede ser progresivo, grave, con recuperación incompleta entre los episodios y síntomas resistentes al tratamiento. Esto se acompaña de una disfunción biológica, psicológica y social.

Es sabido que el TBP tiene un componente hereditario considerable que puede alcanzar el 80%, en tanto que la enfermedad resulta de la interacción compleja entre los genes y el entorno. El diagnóstico se asocia con una disminución de la expectativa de vida debido al aumento del riesgo de suicidio y de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, incluida la diabetes.

En la actualidad se considera que los procesos inflamatorios desempeñan un papel fisiopatológico importante en los pacientes con TBP y pueden dañar el sistema nervioso central y el periférico. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas favorecen la progresión de la enfermedad, así como la de otros cuadros, que incluyen la resistencia a la insulina, la aterosclerosis y la dislipidemia. En coincidencia con lo antedicho, se informó una asociación entre el TBP y el aumento de las citoquinas proinflamatorias secretadas por los macrófagos, los linfocitos y las células endoteliales. Entre las citoquinas se incluyen las interleuquinas (IL), los factores de necrosis tumoral (TNF), los interferones (INF) y los factores de crecimiento transformantes (TGF) y las quimioquinas. En

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

el sistema nervioso central, las citoquinas pueden activar la microglía y favorecer la inflamación. Si la activación es crónica, como sucede en los pacientes con TBP, el resultado será el daño y la disfunción neuronal.

El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de la inflamación y la obtención de biomarcadores en presencia de TBP.

Citoquinas e inflamación periférica

Existe una asociación entre los episodios maníacos y depresivos y el estado proinflamatorio. Los linfocitos T *helper* (Th) son mediadores de la inflamación celular y secretan IL-1, IL-2, IL-6, INF-gamma y TNF-alfa. Además, estimulan la inmunidad humoral y la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-10, en tanto que las células Th aumentan la producción de TGF-beta. El aumento del nivel de TNF-alfa se relacionó con la presencia de manía y depresión en los pacientes con TBP. También se halló una asociación entre el aumento del nivel de IL-6 y la manía, en tanto que el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo (EEA) indujo la normalización de ese nivel. En cambio, los niveles de TNF-alfa no se normalizaron. Durante la manía se observó un aumento del nivel de citoquinas proinflamatorias IL-2, IL-6, IL-8 e INF-gamma, en tanto que la depresión produjo un aumento del nivel de IL-6, que presentó un desequilibrio frente a la IL-10 antiinflamatoria. La IL-4 favorece la maduración de los linfocitos Th y disminuye la generación de células Th y macrófagos. Su acción es clave para modular el equilibrio entre la inmunidad celular y humoral, y el aumento de su nivel en los pacientes con TBP podría cumplir una función compensatoria ante el incremento del nivel de citoquinas proinflamatorias.

La manía y, en menor medida, la depresión bipolar, se asocian con un estado proinflamatorio y el tratamiento con EEA puede revertir dicho estado. Debe considerarse que la inflamación favorece la aparición de enfermedad cardiovascular. En combinación con la desregulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), el estado proinflamatorio aumentaría el riesgo de síndrome metabólico, dislipidemia y diabetes en los pacientes bipolares, así como los síntomas de fatiga, anhedonia, ansiedad, irritabilidad, desesperanza y trastornos del sueño y del apetito, entre otros.

Mediadores inflamatorios y sistema nervioso central

La inflamación periférica alcanza el sistema nervioso central (SNC) mediante diferentes mecanismos. En los pacientes con TBP se observa un aumento del nivel de citoquinas proinflamatorias en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en especial ante un episodio maníaco reciente. Esto genera la activación de la microglía e intensifica la inflamación mediante la liberación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, citoquinas y quimioquinas. El resultado es una modificación de la función astrogliar, el aumento de la síntesis de metabolitos neurotóxicos y ácido quinolínico (AQ) y la disminución de la síntesis de serotonina.

La afectación de la astrogliar se asocia con una disminución de la síntesis de neurotrofinas como el

factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) o de las células gliales (GDNF). También se observa una liberación de glutamato que se une a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), suprime la síntesis de BDNF y activa la apoptosis. El AQ también es agonista NMDA y potencia la excitotoxicidad. Otro mecanismo para considerar es el daño neuronal directo generado por las citoquinas proinflamatorias como e TNF-alfa, con la consiguiente muerte celular.

La desregulación inmunitaria asociada con el TBP genera trastornos de la señalización glutamatérgica, afecta la neuroplasticidad y la función neurotrófica y contribuye con la sintomatología. En cuanto a la neuroplasticidad, se prestó especial atención al papel del BDNF en presencia de trastornos del estado de ánimo. La disminución del nivel de BDNF en los pacientes con TBP se relaciona con la gravedad de los episodios y podría normalizarse con el tratamiento adecuado. La cronicidad del TBP se asocia con la afectación de la respuesta al tratamiento y de la señalización neurotrófica, así como con un aumento de la inflamación. Con la progresión de la enfermedad se producen cambios cerebrales estructurales, disminución de la regeneración neuronal hipocámpal y pérdida neuronal.

Tratamiento antiinflamatorio

En la actualidad se sugiere que los EEA modulan la neuroinflamación. Por ejemplo, el litio tendría efectos neuroprotectores relacionados con la inhibición de la inflamación y la disminución de la secreción de TNF-alfa, IL-1 beta, prostaglandina E2 y óxido nítrico. Otras acciones incluyen la disminución de la muerte neuronal, de la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX 2) y de la microglía reactiva. En cuanto al valproato, también se halló una vinculación entre su administración y la disminución de la inflamación, pero los datos clínicos sobre los beneficios de esos fármacos en la neuroprotección y la regulación de las vías inmunitarias e inflamatorias son limitados.

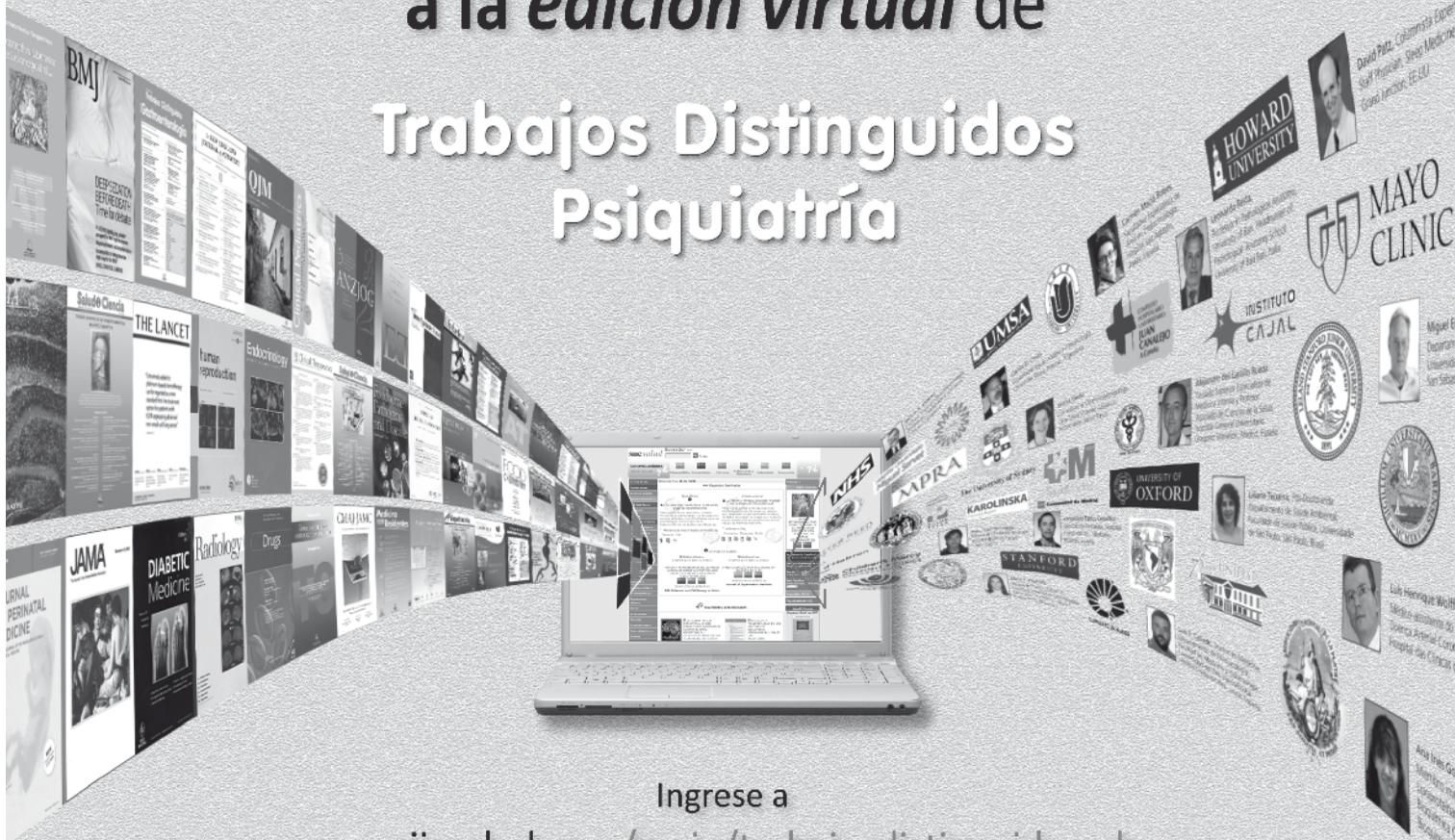
El tratamiento complementario con antiinflamatorios es estudiado en pacientes con TBP. Según lo informado hasta el momento, el ácido graso omega-3 eicosapentaenoico (EPA) es más eficaz en los pacientes con depresión en comparación con el ácido docosaheptaenoico (DHA). Dichas moléculas compiten por la biosíntesis de mediadores inflamatorios y es posible que brinden ciertos beneficios en los pacientes bipolares. La minociclina tiene efectos antiinflamatorios, aunque su uso aún no fue estudiado en los pacientes con trastornos del estado de ánimo. En cuanto al ácido acetilsalicílico, se lo emplea en dosis bajas principalmente para lograr un efecto antitrombótico y trombolítico. También sería beneficioso para aliviar los síntomas depresivos. El celecoxib brindó ciertos beneficios en los pacientes con depresión, aunque se desconoce el equilibrio entre esos beneficios y los riesgos del tratamiento.

Creación de biomarcadores

Los niveles de TNF-alfa, receptor soluble de TNF de tipo 1 (sTNFR1) y receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) fueron significativamente superiores en los pacientes bipolares maníacos, en comparación con un grupo control. También se observó una tendencia de aumento del nivel de TNF-alfa e IL-6 en los pacientes con depresión bipolar, aunque esos hallazgos no fueron significativos. Otros autores informaron un nivel elevado de sIL-2R, TNF-alfa, sTNFR-1,

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Psiquiatría



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

sIL-6R e IL-4 en los sujetos con TBP, en tanto que en una revisión de estudios se halló un aumento significativo de los niveles de IL-4, IL-6, IL-10, sIL-2R, sIL-6R, TNF-alfa y sTNF-R1 en pacientes maníacos, en comparación con el grupo control.

Según lo informado, el polimorfismo val66met del gen que codifica BDNF se asocia con una disminución de la función y podría estar implicado en la presencia de TBP de inicio temprano. Los niveles circulantes de BDNF se relacionaron en forma negativa con los síntomas de manía y depresión, aunque los datos fueron contradictorios. La disminución del nivel de BDNF en los pacientes con TBP sería mayor que lo observado en aquellos con depresión mayor. Otros autores hallaron un aumento de los niveles de BDNF en los sujetos maníacos que recibieron tratamiento y lograron la remisión. Es posible que los niveles de BDNF se encuentren disminuidos en los pacientes con episodios agudos y aumenten con la administración de EEA.

Proteína p11

La proteína p11 es una chaperona ácida y pequeña que interactúa con los receptores serotoninérgicos, especialmente 5HT_{1B}, 5HT_{1D} y 5HT₄. Participa en procesos de regulación del estado de ánimo, nocicepción, recaptación de calcio y polarización celular. Se expresa en diferentes regiones cerebrales asociadas con la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo, como el núcleo *accumbens*, la corteza cerebral y el hipocampo. En la depresión se observa una disminución del nivel del ARNm de la proteína p11, así como de la proteína p11, tanto en la corteza cingulada anterior como en el estriado ventral. En cambio, el tratamiento con antidepresivos indujo un aumento de dichos niveles. El bloqueo del gen *p11* se asoció con una disminución de la neurogénesis y de la respuesta conductual a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La proteína p11 favorece la acumulación de los receptores serotoninérgicos en la superficie celular y es un mecanismo de amplificación para las acciones mediadas por esos receptores. Se está evaluando si la expresión periférica de la proteína p11 puede constituir un biomarcador de depresión y respuesta al tratamiento.

Conclusión

La fisiopatología del TBP se asocia con una disregulación de la interacción entre las células de la glía y las neuronas, así como con alteraciones celulares, principalmente en la microglía, que sería hiperactiva en los pacientes con TBP. El aumento de la inflamación periférica también se observa en los individuos con depresión o manía bipolar, con cierta normalización durante los períodos de eutimia, en coincidencia con los cambios del funcionamiento del eje HHS. En cuanto a la creación de biomarcadores asociados con el TBP, se informó un aumento de los marcadores proinflamatorios y una disminución de BDNF durante los episodios agudos de la enfermedad. El nivel de esos marcadores puede cambiar con el transcurrir del tiempo y la administración de un tratamiento. Es necesario investigar la utilidad clínica de los biomarcadores mencionados en los pacientes con TBP. Esto puede ser potencialmente valioso desde el punto de vista terapéutico.

5 - Uso de N-Acetilcisteína en Pacientes con Adicción a la Cocaína y Recaídas

Corbit L

University of Sydney, Sídney, Australia

[Use of N-Acetylcysteine in Relapse and Cocaine Addiction]

The Neuroscience of Cocaine 645-653, 2017

La administración de N-acetilcisteína resultaría útil para el tratamiento de los pacientes con adicción a la cocaína. El mecanismo de acción del fármaco se relacionó con la normalización de la neurotransmisión glutamatérgica a nivel de los circuitos de recompensa.

El consumo crónico de cocaína modifica los circuitos cerebrales glutamatérgicos relacionados con la recompensa, lo cual aumentaría la vulnerabilidad para padecer recaídas. En consecuencia, la reversión farmacológica de dichos cambios es un tema de interés.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información preclínica sobre los efectos glutamatérgicos de la cocaína. Asimismo, los autores analizaron los efectos de la N-acetilcisteína (NAC) en términos de normalización de las señales glutamatérgicas modificadas por la cocaína. En este sentido, se informó que la NAC evita las recaídas en animales de experimentación.

Efectos de la cocaína y de la NAC sobre la señalización glutamatérgica

De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios realizados en modelos de adicción a la cocaína elaborados en animales de experimentación, la liberación de glutamato, especialmente aquella mediada por la vía glutamatérgica de la corteza prefrontal (CPF), es esencial para la reaparición de la conducta adictiva. Además, la abstinencia de cocaína disminuye el nivel de glutamato extrasináptico y aumenta la liberación en el núcleo *accumbens* ante un estímulo generado por la droga. Los niveles extrasinápticos de glutamato son mantenidos por transportadores cuya expresión es modificada por la cocaína.

Si se considera que la cocaína afecta la transmisión glutamatérgica, la administración de fármacos que normalicen el nivel extrasináptico de glutamato podría disminuir las recaídas ante el consumo de la droga. Debido a que la disminución del intercambio entre la cisteína y el glutamato favorece la afectación de la neurotransmisión generada por la cocaína, dicho transportador podría constituir un blanco de acción. La administración de cisteína aumentó el nivel extrasináptico de glutamato modificado ante la exposición a la cocaína. La NAC es la prodroga de la cisteína. Esta última es transportada por el intercambiador de cisteína y glutamato. Como resultado, la cisteína interviene en la síntesis intracelular de glutatión, en tanto que el glutamato es liberado al espacio extracelular donde puede actuar sobre receptores específicos.

Gracias a su acción sobre el intercambiador de cisteína y glutamato, la NAC bloquea las recaídas en modelos de adicción a la cocaína. La administración crónica de cocaína también genera una disminución del transportador de glutamato GLT-1, en tanto que el tratamiento con NAC normaliza la actividad del intercambiador de cisteína y glutamato y el nivel del GLT-1. De todos modos, los efectos de la NAC a largo plazo dependerían de su acción sobre los GLT-1. En cambio, la acción a corto

plazo dependería del aumento del nivel extrasináptico de glutamato resultante de la activación del intercambiador.

El glutamato extrasináptico actúa sobre los receptores metabotrópicos presinápticos mGluR2/3 e inhibe la liberación del neurotransmisor. En ausencia de esta modulación inhibitoria, se ve favorecida la conducta adictiva. La NAC disminuiría el consumo de cocaína al activar a los receptores mGluR2/3. La administración de NAC durante la exposición a la cocaína también inhibe los cambios de la señalización glutamatérgica generados por la exposición y la abstinencia a la cocaína. La NAC tuvo un efecto persistente durante 21 días posteriores a la última dosis administrada. Es posible que la NAC bloquee la plasticidad generada por la exposición reiterada a la cocaína.

La NAC bloquea la metaplasticidad inducida por la cocaína, es decir, los cambios de la capacidad para generar modificaciones de las respuestas sinápticas dependientes de la experiencia. Esto se vincula con el efecto crónico de la cocaína, que lleva a la inhibición de cambios plásticos adicionales y resulta relevante al hablar de adicciones ya que la aparición de conductas nuevas y la supresión de conductas previas implican un proceso de aprendizaje y plasticidad. El efecto de la NAC sobre la recuperación de la plasticidad dependería de su acción sobre los mGluR2/3.

Efectos de la cocaína y de la NAC en el estriado dorsal

De acuerdo con los resultados de estudios realizados en animales de experimentación, la NAC disminuye la búsqueda de cocaína luego de la administración prolongada de esta última droga. Otros autores informaron la existencia de subregiones del estriado dorsal que resultan críticas para el aprendizaje de hábitos y dirigido a un objetivo. Además, evaluaron si existían alteraciones glutamatérgicas en el estriado dorsal luego de la administración de cocaína y la acción de la NAC en dichos casos. Como resultado se halló que la cocaína altera la función del estriado dorsal y que la NAC normaliza dicha alteración.

En un estudio se evaluaron los efectos de la NAC sobre el consumo de cocaína. La NAC no afectó dicho consumo o la motivación generada por este en ratas que ya recibían dosis elevadas de cocaína. Esto sería equivalente a lo observado en individuos que consumen la droga en forma crónica. No obstante, la NAC aumentó la sensibilidad ante un estímulo aversivo. En el mismo estudio se halló una disminución de GLT-1 en el estriado dorsal y en el núcleo *accumbens* luego de la administración de cocaína, en tanto que ambos niveles se normalizaron ante el tratamiento crónico con NAC. En consecuencia, la NAC tiene efectos beneficiosos luego de la exposición prolongada a la cocaína y su administración puede favorecer la abstinencia. No obstante, la NAC no anula el incremento progresivo del consumo de cocaína o la motivación relacionada con dicho consumo. Esto es importante desde el punto de vista clínico.

Los autores sugieren que, de acuerdo con la información disponible hasta el momento, la cocaína afecta la función del estriado dorsal y ventral y modifica las conductas asociadas con dichas regiones. La NAC puede evitar o revertir algunos de los efectos de la cocaína observados en el área cerebral mencionada.

Estudios clínicos

Los datos obtenidos en estudios preclínicos indicaron que la NAC disminuye el riesgo de recaídas en presencia de adicción a la cocaína. Además, la administración

crónica de NAC revierte muchos de los cambios generados por la cocaína a nivel de las vías glutamatérgicas. La NAC fue aprobada para el tratamiento de los pacientes con trastornos como la fibrosis quística por su efecto mucolítico, o en individuos con intoxicación con paracetamol debido a que la NAC es precursora de la síntesis de glutatión.

Los estudios clínicos disponibles sobre la eficacia de la NAC indicaron que el fármaco es seguro en pacientes con antecedente de consumo de cocaína. En sujetos con dependencia de cocaína, la administración de 600 mg de NAC o placebo durante 3 días indicó la seguridad de la droga, sin efectos adversos significativos sobre los parámetros de laboratorio. Tampoco se observó un aumento de la frecuencia de eventos adversos. La evaluación de las ansias de consumo y de los síntomas de abstinencia no indicó un efecto significativo para la NAC, aunque la cantidad de participantes fue muy limitada.

De acuerdo con los resultados obtenidos en un estudio de seguimiento, la administración de NAC se asoció con una disminución del deseo de consumir cocaína, del interés en la droga y del tiempo de contemplación de indicios visuales relacionados con la cocaína. También se verificó el efecto de la NAC sobre las ansias de consumo de cocaína, aunque no fue significativo. El fármaco resultó seguro en pacientes consumidores de cocaína, lo cual permite indicar su utilidad potencial para abordar el abuso de cocaína.

En un estudio piloto y abierto de 4 semanas de duración se evaluó el empleo de 1200, 2400 y 3600 mg/día de NAC en 23 pacientes, 16 de los cuales completaron el período de seguimiento. Los parámetros de interés incluyeron la seguridad, el cumplimiento del tratamiento y la permanencia en el estudio. También se evaluó el nivel de consumo de cocaína y la aparición de síntomas de abstinencia. Los resultados obtenidos indicaron una disminución significativa del consumo de cocaína y mayor nivel de permanencia en el estudio a medida que aumentó la dosis de NAC.

El tratamiento con NAC en 111 pacientes ambulatorios con dependencia de cocaína fue evaluado en un estudio de 8 semanas de duración. Los participantes recibieron 1200 o 2400 mg/día de NAC o placebo, combinado con terapia cognitivo conductual. En contraposición con lo esperado, la administración de NAC no influyó en forma significativa sobre el nivel de metabolitos de la cocaína, la duración de la abstinencia, las ansias de consumo o la gravedad de los síntomas de abstinencia. No obstante, es posible que la aplicación de terapia cognitiva a todos los pacientes haya influido sobre los resultados. De todos modos, un análisis de la información correspondiente a los sujetos con abstinencia al inicio del estudio indicó un beneficio ante la administración de NAC. Dicho beneficio tuvo lugar al evaluar el tiempo transcurrido hasta la aparición de recaídas en pacientes tratados con 2400 mg/día de NAC. Además, la NAC disminuyó las ansias de consumo. Es posible que este fármaco sea de utilidad para el mantenimiento de la abstinencia, aunque no favorecería la cesación del consumo. No obstante, es necesario contar con más investigaciones sobre la eficacia de la NAC para el tratamiento de los pacientes con trastornos por consumo de sustancias.

Conclusión

La NAC puede ser de utilidad para el tratamiento farmacológico de los pacientes con adicción a la cocaína.

La NAC disminuyó las recaídas y su mecanismo de acción se relacionó con la normalización de la neurotransmisión glutamatérgica en los circuitos de recompensa. A esto se suma la disminución de la reincidencia del consumo y el aumento de la sensibilidad ante las consecuencias de la conducta. La NAC resultó segura y bien tolerada, aunque no se observaron efectos significativos en términos de disminución del consumo de cocaína. Esto podría deberse a que el efecto de la NAC es mayor en términos de prevención de recaídas una vez lograda la abstinencia. Resulta necesario contar con más información al respecto con el fin de obtener información concluyente sobre la utilidad de la NAC en pacientes con abuso de cocaína.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156750

6 - Hacia una Comprensión Neurodinámica del Pródromo de la Esquizofrenia

Mikanmaa E, Grent-'t-Jong T, Ulhaas P y colaboradores

University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

[Towards a Neurodynamical Understanding of the Prodrome in Schizophrenia]

Neuroimage 1-57, Nov 2017

Es sabido que el tratamiento con antipsicóticos no mejora en forma significativa los síntomas cognitivos y negativos asociados con la esquizofrenia. Por este motivo, existe interés en la identificación de mecanismos alternativos implicados en la dinámica neuronal que tengan potencial terapéutico.

De acuerdo con la información disponible, la prevalencia de esquizofrenia a lo largo de la vida se aproxima al 1%. Esta enfermedad es grave y representa un desafío terapéutico debido a que, hasta el momento, no se conocen los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la aparición de los síntomas. En coincidencia, el tratamiento se dirige a mejorar los síntomas una vez que el cuadro clínico es manifiesto, en tanto que no se dispone de abordajes que normalicen los trastornos neurales subyacentes.

En la actualidad se propone que la psicosis y el déficit cognitivo asociado se vinculan con la alteración de la coordinación de la actividad cerebral. Este proceso está relacionado con la sincronización de las respuestas oscilatorias de alta y baja frecuencia. En presencia de esquizofrenia, existiría una afectación de la amplitud y la precisión de la actividad rítmica sincronizada. La generación de la actividad rítmica cerebral depende del equilibrio entre las conexiones excitatorias e inhibitorias. Es posible que las variables electrofisiológicas se asocien con un déficit de los circuitos neuronales y que dicha asociación permita identificar nuevas opciones terapéuticas.

Las interneuronas gabaérgicas contribuirían con la generación de oscilaciones de alta frecuencia. Entre las clases de interneuronas implicadas en la generación de oscilaciones gamma se incluyen las células positivas para parvalbúmina (PV+) y las interneuronas que expresan somatostatina (SST). La inervación glutamatérgica de las interneuronas PV también participaría en la coordinación

de la actividad de las redes neuronales, aunque hasta el momento se desconoce la contribución específica de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y AMPA sobre la generación de las oscilaciones de alta frecuencia. Es posible que la esquizofrenia se asocie con la afectación de la neurotransmisión gabaérgica y glutamatérgica, así como con una alteración de las células PV+ en las regiones corticales. La realización de estudios mediante resonancia magnética espectroscópica (RME) sobre los niveles de glutamato y GABA también aportó información sobre la desregulación del equilibrio excitatorio e inhibitorio en pacientes esquizofrénicos.

Es sabido que la aparición de síntomas de esquizofrenia es precedida por un pródromo de hasta 5 años de duración, caracterizado por síntomas conductuales, cognitivos y psicóticos subclínicos. Esto permitió definir criterios de riesgo clínico elevado para padecer la enfermedad, aunque su sensibilidad y especificidad son insuficientes para conocer el riesgo de psicosis. En consecuencia, resulta necesario contar con biomarcadores relacionados con la neurobiología subyacente al riesgo de esquizofrenia. Los biomarcadores investigados fueron anatómicos e incluyeron cambios volumétricos de la sustancia gris que predicen la aparición de esquizofrenia, entre otros hallazgos. No obstante, la información al respecto no es concluyente.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar el empleo de técnicas electrofisiológicas, estimulación cerebral y RME para identificar biomarcadores que permitan el diagnóstico y el tratamiento tempranos del paciente esquizofrénico.

Electrofisiología del pródromo de la esquizofrenia

Los potenciales o los campos relacionados con eventos (PRE/CRE) son respuestas cerebrales limitadas en el tiempo ante la exposición a estímulos y permiten identificar los correlatos neurales de los procesos perceptivos y cognitivos. La afectación de los PRE/CRE se asoció con déficit de la codificación de la información y del funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia. También se halló la alteración de los PRE/CRE ante la modificación de una regularidad auditiva predefinida. En la actualidad se sugiere que los receptores NMDA y las interneuronas que expresan SST intervienen en la generación de las respuestas relacionadas con el potencial de disparidad (MMN; *mismatch negativity*). La amplitud de dichas respuestas se asoció con el funcionamiento cognitivo y social y la disfunción en dichas áreas es predictiva del déficit de MMN en pacientes con riesgo elevado de esquizofrenia.

Existe una asociación entre el filtrado sensorial P50 y la neurotransmisión colinérgica. Asimismo, el componente N100 auditivo fue empleado para evaluar el déficit de filtrado sensorial en pacientes con esquizofrenia. Actualmente se considera que el déficit del filtrado sensorial tiene lugar en pacientes con riesgo elevado para presentar la enfermedad, aunque los hallazgos no son concluyentes. Más allá del procesamiento auditivo, la esquizofrenia se asoció con la afectación del procesamiento de la información visual. Este hallazgo se relacionó con una disminución de la amplitud de los componentes P100 y N170 durante el procesamiento de la información visual ante la exposición a rostros. Otro hallazgo informado en pacientes con riesgo elevado de

esquizofrenia fue la alteración de la amplitud del potencial visual P300.

La esquizofrenia se asocia con un aumento de la actividad de ondas lentas y de la conectividad. En individuos con riesgo elevado de esquizofrenia evaluados mediante electroencefalograma no fue posible observar dichos efectos, aunque se propuso que el aumento de la actividad frontal de las bandas delta, theta y beta se correlaciona con el incremento de los síntomas negativos en pacientes de riesgo que presentaron esquizofrenia. Otros autores encontraron que el aumento de la densidad de las fuentes de corriente beta y gamma contribuye con la predicción de la aparición de psicosis en pacientes de riesgo.

La aplicación de técnicas no invasivas de estimulación cerebral, como la estimulación magnética transcraneal, resulta útil para investigar la fisiopatología de la esquizofrenia. De acuerdo con los datos obtenidos mediante estas técnicas, la esquizofrenia se asocia con desinhibición de la corteza motora que podría estar mediada por la disfunción de los receptores GABA-B, aunque la información disponible al respecto es heterogénea. La aplicación de estimulación transcraneal por corriente directa permite evaluar la potenciación de largo plazo (LTP; *long-term-potential*) o la depresión de largo plazo (LTD; *long-term-depression*) en forma no invasiva. De acuerdo con lo hallado en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente, la plasticidad relacionada con la LTP se encuentra disminuida. Otros autores concluyeron que los procesos mediados por los receptores GABA-A se ven más afectados al inicio de la enfermedad, en comparación con los mecanismos mediados por los receptores GABA-B.

La realización de estudios mediante RME en pacientes con esquizofrenia indicó un aumento del nivel de glutamato en el tálamo, el lóbulo temporal medial, los ganglios basales y la corteza prefrontal medial. Esto coincide con la hipofunción de los receptores NMDA observada *in vivo*. En cuanto a la neurotransmisión gabaérgica, se informaron aumentos y disminuciones según el estudio considerado, lo cual podría deberse a cuestiones metodológicas.

Discusión

El progreso relacionado con la obtención de tratamientos que mejoren la evolución de los pacientes esquizofrénicos fue limitado durante las últimas décadas. La identificación de los individuos con riesgo de esquizofrenia antes del inicio de la psicosis puede retrasar la expresión sintomática y la discapacidad asociada con esta al permitir la aplicación de abordajes preventivos. Según lo informado, las disfunciones cognitivas y ciertos síntomas clínicos relacionados con la esquizofrenia podrían deberse a la comunicación neuronal aberrante y ser evaluados mediante pruebas electrofisiológicas. Dicha disfunción sería consecuencia de la afectación del equilibrio excitatorio e inhibitorio necesario para lograr un funcionamiento cerebral normal.

La identificación de biomarcadores que permitan conocer el origen de la disfunción cognitiva en pacientes con riesgo para presentar esquizofrenia es fundamental. Estos biomarcadores pueden resultar útiles para clasificar a los individuos con riesgo elevado de psicosis, ya que los criterios vigentes de clasificación son limitados.

Además, una cantidad considerable de sujetos con riesgo elevado de psicosis no presentaron síntomas, lo cual indica la importancia de predecir el riesgo, más allá del cuadro clínico. La aplicación de algoritmos que incluyen información clínica, demográfica y neurofisiológica puede mejorar la predicción del riesgo. No obstante, se discuten los biomarcadores más apropiados para utilizar en este sentido.

Los hallazgos más sistemáticos obtenidos hasta el momento permiten indicar que los pacientes con riesgo elevado de psicosis presentan trastornos del procesamiento auditivo asociados con disminución de la actividad cerebral de banda gamma. En consecuencia, existiría una afectación de los circuitos cerebrales implicados en la generación de oscilaciones de alta frecuencia. Es necesario contar con estudios que permitan conocer la correlación entre dichos hallazgos y la evolución de los pacientes con riesgo de psicosis.

Los parámetros obtenidos mediante electroencefalografía o magnetoencefalografía fueron evaluados en pocos estudios sobre la predicción de la aparición de psicosis, con lo cual no es posible obtener resultados concluyentes. No obstante, la aplicación de RME y estimulación cerebral indicó que la afectación de los PRE y de las oscilaciones neurales puede vincularse con la alteración del equilibrio entre estímulos excitatorios e inhibitorios. Es posible que el déficit cognitivo y la psicosis se asocien con un trastorno de la neurotransmisión glutamatérgica y gabaérgica. Esto coincide con lo informado en estudios anteriores realizados mediante diferentes abordajes diagnósticos. De todos modos, resulta necesario contar con investigaciones adicionales realizadas mediante técnicas no invasivas que permitan conocer el origen de la disfunción de los circuitos cerebrales en pacientes con esquizofrenia.

Es sabido que el tratamiento con antipsicóticos no mejora en forma significativa los síntomas cognitivos y negativos asociados con la esquizofrenia. Por este motivo, existe interés en la identificación de mecanismos alternativos implicados en la dinámica neuronal que tengan potencial terapéutico. Según los datos preliminares disponibles, la modulación de los receptores NMDA puede tener importancia terapéutica ya que la administración de un agonista de dichos receptores se asoció con la mejoría de los síntomas negativos, entre otros beneficios. La afectación del estrés oxidativo contribuiría con el déficit de las interneuronas PV+ y la disfunción de los receptores NMDA. La administración de N-acetilcisteína en ratas inhibió la disfunción de las interneuronas PV+ de la corteza prefrontal y otros trastornos conductuales relacionados con la esquizofrenia. Estos resultados indican la utilidad potencial de los tratamientos que normalicen el equilibrio excitatorio e inhibitorio observado en pacientes esquizofrénicos.

Conclusiones

El pródromo de la esquizofrenia se asocia con una afectación de la dinámica neuronal. La realización de estudios adicionales resulta importante para identificar dichas alteraciones y crear paradigmas alternativos para el abordaje terapéutico temprano de los pacientes esquizofrénicos.

7 - Efectos de la Lurasidona y la Quetiapina de Liberación Prolongada sobre la Somnolencia Diurna y la Función Cognitiva en Pacientes con Esquizofrenia

Harvey P, Siu C, Loebel A

Schizophrenia Research 2(5):7-12, Jun 2016

Los pacientes con esquizofrenia suelen quejarse de somnolencia diurna (SD), un trastorno que afecta en gran medida el desempeño neurocognitivo. La SD es un efecto adverso frecuente de los fármacos que ejercen antagonismo histaminérgico y serotoninérgico, como ocurre con ciertos antipsicóticos. En el contexto de determinadas actividades de la vida cotidiana, la SD aumenta de manera considerable el riesgo de sufrir accidentes y reduce el desempeño para las actividades laborales. Además, cuando es persistente, afecta desfavorablemente el funcionamiento diario y social y la calidad de vida, y compromete la adhesión al tratamiento. Sin embargo, los efectos a largo plazo del tratamiento con antipsicóticos sobre la SD y sus consecuencias clínicas no se conocen con exactitud.

La lurasidona es un agente con elevada afinidad por los receptores D_2 , $5-HT_{2A}$ y $5-HT_7$ (antagonismo) y con afinidad moderada por los receptores $5-HT_{1A}$ (agonista parcial) y los receptores adrenérgicos α_{2C} (antagonismo); en cambio, no tiene afinidad por los receptores H_1 y M_1 . Por el contrario, la quetiapina se une con fuerte afinidad a los receptores H_1 (antagonismo), un mecanismo vinculado con la sedación.

En un estudio de 6 meses a doble ciego, de continuidad y de dosis flexible, la lurasidona, en dosis de 40 a 160 mg por día, fue superior a la quetiapina de liberación prolongada (Q-LP), en dosis de 200 a 800 mg diarios, en el desempeño cognitivo a los 3 y 6 meses de tratamiento. El objetivo del presente análisis *post hoc* fue determinar los efectos a largo plazo de la terapia con dosis flexibles de lurasidona (40 a 160 mg diarios) y Q-LP (200 a 800 mg diarios) sobre la SD y las consecuencias de esta última sobre el rendimiento neurocognitivo en la fase de extensión de un estudio de 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia.

El análisis se basa en los datos de un estudio previo aleatorizado, a doble ciego, de 6 semanas y con comparador activo (Loebel y colaboradores, 2013) y del trabajo a doble ciego que continuó durante un año.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico primario de esquizofrenia internados recientemente por una exacerbación aguda de los síntomas psicóticos y asignados al tratamiento durante 6 semanas con dosis fijas de lurasidona (80 o 160 mg por día), Q-LP (600 mg diarios) o placebo. Cuando se completaron las 6 semanas iniciales, los pacientes ingresaron en una fase de extensión de un año de duración, a doble ciego y con dosis flexibles de lurasidona (40 a 160 mg por día) o Q-LP (200 a 800 mg diarios). Las valoraciones se realizaron al comienzo y hasta los 6 meses de la fase de extensión.

Los que recibieron placebo en el estudio inicial de 6 semanas fueron posteriormente asignados al tratamiento con dosis flexible de lurasidona (placebo más lurasidona [P/L]); sin embargo, el presente análisis se basa en los enfermos tratados con lurasidona en la fase aguda y en la fase de extensión del estudio (lurasidona más lurasidona [L/L]).

La SD se valoró con la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) al inicio, en la sexta semana y en los meses 3 y 6 de la fase de continuidad de la terapia. El puntaje total de la ESS (0 a 24) es la sumatoria de 8 dominios de somnolencia en el contexto de diversas actividades cotidianas. La función cognitiva se determinó con el *CogState Composite Score* al inicio; en la semana 6, es decir, al final de la fase aguda de tratamiento; en la semana 19 (tercer mes de la fase de extensión), y en la semana 32 (sexto mes de la fase de extensión). El puntaje global del desempeño cognitivo se calculó como el promedio de 7 dominios estandarizados: el *Detection Task*, el *Identification Task*, el *One Back Task*, el *International Shopping List Task*, el *One Card Learning Task*, el *Groton Maze Learning Task* y el *Social Emotional Cognition Task*, con ajuste según la edad. Los puntajes negativos sugieren un desempeño más desfavorable que el promedio normal, en tanto que los puntajes positivos indican mejor desempeño. La calidad de vida relacionada con la salud se determinó con la *Quality of Well-Being (QWB-SA) Scale*.

Las comparaciones se realizaron entre los pacientes del grupo L/L y los que continuaron el tratamiento con Q-LP (Q-LP/Q-LP) en las semanas 19 y 32 (meses 3 y 6, respectivamente, de la fase de extensión del estudio). El criterio principal de valoración fue el cambio promedio en el puntaje global neurocognitivo basal (semana 0), en las semanas 19 y 32, analizado con modelos de efectos mixtos para datos longitudinales, según diversos factores de confusión y con la consideración del cambio en el puntaje total de la ESS en el transcurso del tiempo. El tamaño del efecto se calculó con el estadístico *d* de Cohen. La incidencia de SD sustancialmente alta (puntaje total en la ESS > 10) se analizó con ecuaciones de estimación generalizadas.

Un total de 292 pacientes completaron las 6 semanas de la fase aguda de terapia y fueron incorporados en la fase de extensión a doble ciego; el presente análisis incluyó a 207 enfermos en quienes se realizó una valoración cognitiva en las semanas 19 y 32. Las medianas de las dosis de lurasidona (L/L, $n = 151$) y Q-LP (Q-LP/Q-LP, $n = 85$) a los 6 meses de la fase de extensión fueron de 120 mg por día y 600 mg por día, respectivamente. No se registraron diferencias significativas entre los grupos en las características demográficas, el puntaje basal en la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), el puntaje global neurocognitivo y el puntaje basal de SD en la ESS. El porcentaje de enfermos que presentaron SD importante (ESS > 10 puntos) fue mucho más alto en el grupo Q-LP/Q-LP que en el grupo L/L al tercer mes (16.4% contra 7.5%, $z = 2.08$; $p = 0.038$; número necesario para tratar [NNT] = 12) y al sexto mes (12.7% contra 5.5%, $z = 1.97$; $p = 0.049$; NNT = 14).

Los cambios en el puntaje total de la ESS desde el inicio hasta la semana 32 favorecieron sustancialmente al grupo L/L (cambio promedio de los cuadrados mínimos

[CPCM] = -1.10; EE 0.26) en comparación con el grupo Q-LP/Q-LP (CPCM = -0.07, EE 0.40; $p = 0.03$, $t = -2.2$; $df = 748$; tamaño del efecto = 0.36).

Los pacientes tratados con dosis flexibles de lurasidona (40 a 160 mg) presentaron un desempeño cognitivo significativamente más favorable, a juzgar por los resultados de la batería *CogState*, en comparación con los que recibieron Q-LP en dosis flexibles (200 a 800 mg por día) antes del ajuste por la SD (tamaño del efecto = 0.49) y después de este (tamaño del efecto para la SD = 0.45; $p = 0.008$ y 0.010 , respectivamente). La reducción de la SD (puntaje total más bajo en la ESS) respecto de la observada al inicio, se asoció significativamente con la mejoría neurocognitiva en la fase aguda de terapia a doble ciego y en la fase de extensión del estudio ($p = 0.019$; *chi* al cuadrado = 5.53; $df = 258$); el aumento de 1.85 puntos en el puntaje de la ESS se acompañó de un agravamiento de 0.1 puntos en el desempeño cognitivo (*CogState composite score*). La disminución de la SD también mejoró sustancialmente los puntajes de la QWB-SA ($p = 0.05$; *chi* al cuadrado = 3.83; $df = 236$).

El presente análisis *post hoc* demuestra que el tratamiento con dosis flexibles de lurasidona (40 a 160 mg por día) se asocia con significativamente menos SD, en comparación con la administración de Q-LP en dosis de 200 a 800 mg por día. Asimismo, la incidencia de SD muy pronunciada fue más alta en los enfermos asignados a Q-LP que en los que recibieron lurasidona. Los hallazgos del estudio de extensión coinciden con los referidos en el trabajo original a corto plazo, en el cual los enfermos con esquizofrenia tratados con Q-LP presentaron SD excesiva respecto del tratamiento con lurasidona. El efecto adverso persistió durante la fase de extensión del estudio, un hallazgo que demuestra que no se produce tolerancia ni adaptación en el transcurso del tiempo. En los enfermos tratados con lurasidona se comprobaron mejorías significativamente más importantes en el desempeño neurocognitivo, en las valoraciones realizadas antes y después del ajuste según los efectos de la SD. Las diferencias también serían aplicables al tratamiento con quetiapina de liberación inmediata, un preparado asociado con mayor sedación y menor satisfacción de los pacientes en comparación con la Q-LP.

En todos los grupos de tratamiento, la SD excesiva indujo una reducción del desempeño neurocognitivo y la calidad de vida a corto y largo plazo. Dado que el compromiso cognitivo es muy importante en los enfermos con esquizofrenia, los efectos adversos de los fármacos, en cuanto a la SD, merecen una atención especial.

Los resultados del presente estudio confirman la utilidad de la ESS para valorar la SD y conocer los cambios relacionados con el tratamiento. En resumen, los hallazgos del presente trabajo en pacientes con esquizofrenia indican que el tratamiento con dosis flexibles de lurasidona, de 40 a 160 mg por día por la noche, logra una reducción significativa de la SD y mejoras importantes del desempeño cognitivo, en comparación con la administración de dosis flexibles de Q-LP de 200 a 800 mg diarios. En ambos grupos de terapia, el aumento de la SD indujo menor rendimiento cognitivo y peor calidad de vida en las 2 fases del estudio. Por lo tanto, la SD debe controlarse estrictamente en los pacientes tratados con estos fármacos.

8 - Beneficios de la Mirtazapina y la Quetiapina en Presencia de Insomnio

Karsten J, Hagenaw L, Kamphuis J, Lancel M

Journal of Psychopharmacology 31(3):327-337, Mar 2017

Se estima que hasta el 30% de la población general padece insomnio, en tanto que en la población psiquiátrica la frecuencia es superior. El cuadro se caracteriza por un trastorno de la iniciación, la duración, la consolidación o la calidad del sueño. Además, existe una asociación entre el insomnio y las cardiopatías, la utilización de fármacos y de servicios de salud, la disfunción y la afectación de la calidad de vida. La afectación del sueño constituye un factor de riesgo para la aparición de otros trastornos psiquiátricos como la depresión, en tanto que puede constituir un pródrómo de episodios agudos en pacientes esquizofrénicos.

El tratamiento del insomnio tiene como objetivo normalizar la cantidad y la calidad del sueño y mejorar el funcionamiento del individuo. En primer lugar, debe intentarse un abordaje no farmacológico que incluya la valoración de la higiene del sueño y la aplicación de herramientas de terapia cognitivo conductual. No obstante, el uso de hipnóticos es frecuente en la práctica clínica, a pesar de sus efectos adversos. De hecho, el uso de benzodiazepinas debe ser breve o intermitente para evitar efectos indeseados. La prescripción de antidepresivos sedativos y antipsicóticos para el tratamiento de los pacientes con insomnio es creciente, aunque no se cuenta con aprobación al respecto. En este sentido se destaca el uso de mirtazapina y quetiapina, drogas que mejoran la eficacia y la duración del sueño al ser empleadas en dosis bajas, aunque su utilización no está exenta de riesgos.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar el efecto del tratamiento con 7.5 mg de mirtazapina o 50 mg de quetiapina sobre el sueño nocturno en hombres sanos. Las drogas fueron comparadas frente al placebo tanto en presencia de sueño normal como ante la afectación del sueño mediante estresores acústicos que generaron insomnio transitorio. Las evaluaciones fueron realizadas en forma subjetiva y objetiva, mediante polisomnografía (PSG). Además de los efectos terapéuticos de las drogas, los autores evaluaron el efecto residual y la afectación del funcionamiento diurno.

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego, cruzado y controlado con placebo. Participaron 19 hombres sanos, no fumadores, de 18 a 35 años, con un índice de masa corporal de 18 a 30 kg/m². Se incluyeron 3 sesiones terapéuticas separadas por intervalos de al menos 4 días. Cada sesión tuvo una duración de 3 noches consecutivas. Los participantes recibieron mirtazapina, quetiapina o placebo. La primera noche de estudio fue adaptativa. Durante la segunda noche se administró la medicación correspondiente o el placebo y se evaluó el efecto sobre el sueño y el funcionamiento diurno. En la tercera noche se aplicó el protocolo de estrés acústico con el fin de generar insomnio transitorio y el efecto de las drogas en dicho contexto. Las drogas se administraron 30 minutos antes de apagar las luces. La dosis de mirtazapina fue de 7.5 mg, en tanto que la quetiapina se administró en dosis de 50 mg. Los participantes debían permanecer en la cama durante la noche, excepto ante la necesidad de ir al baño.

La evaluación mediante PSG se llevó a cabo cada noche, en tanto que la valoración subjetiva del sueño tuvo lugar

durante los 15 minutos posteriores al despertar. El efecto residual se evaluó la mañana consecutiva a la segunda noche de estudio. El estrés acústico consistió en grabaciones de sonidos de tráfico vehicular. Los parámetros de interés evaluados mediante la PSG incluyeron la latencia de aparición del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y de las etapas 1, 2 y 3 del sueño no REM (N1, N2 y N3), el tiempo total de sueño, la duración de cada etapa del sueño, los periodos de vigilia posteriores a la conciliación del sueño y la cantidad de despertares nocturnos.

La calidad subjetiva del sueño fue analizada a la mañana mediante el *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ). La evaluación del funcionamiento diurno tuvo lugar mediante la *Karolinska Sleepiness Scale* (KSS). También se aplicó la *Psychomotor Vigilance Task* (PVT), el *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) y una prueba de adición destinada a valorar la atención sostenida. El estudio de los datos obtenidos tuvo lugar mediante un análisis de varianza y evaluaciones complementarias *post hoc*.

El estudio fue completado por todos los participantes. La media de edad fue 24.4 ± 4.3 años, en tanto que el IMC medio fue 22.6 ± 2.4 kg/m². El estrés acústico tuvo un efecto significativo en el grupo que recibió placebo, ya que redujo el tiempo total de sueño y la duración del sueño REM y N3 y aumentó la duración del sueño N1 y N2. También se observó un aumento significativo de los despertares y de la duración total de los periodos de vigilia posteriores a la conciliación del sueño. El estrés acústico generó trastornos para conciliar el sueño y afectó la calidad de éste.

La mirtazapina y la quetiapina tuvieron un efecto significativo sobre la duración y la estructura del sueño. Ambas sustancias aumentaron el tiempo total de sueño, especialmente durante la aplicación de estrés acústico. No se observaron diferencias entre ambos agentes al evaluar los efectos en condiciones normales o ante la aplicación del estrés acústico. Tanto la mirtazapina como la quetiapina acortaron la latencia del sueño, aunque dicho efecto solo fue significativo para la mirtazapina durante el estrés acústico. Las drogas disminuyeron significativamente los despertares en comparación con el placebo, tanto en condiciones normales como ante la aplicación de estrés acústico. Asimismo, ambos fármacos disminuyeron el sueño N1, en tanto que la quetiapina aumentó el sueño N2 en forma selectiva sin importar la condición de evaluación. La duración del sueño REM no difirió significativamente entre los individuos tratados con quetiapina y los que recibieron placebo tanto en presencia como en ausencia de estrés acústico. La administración de mirtazapina se asoció con una duración significativamente mayor del sueño REM en ausencia de estrés acústico en comparación con la administración de quetiapina o placebo. No se hallaron diferencias entre los grupos al analizar los resultados obtenidos en ausencia de estrés acústico.

La mirtazapina y la quetiapina tuvieron efectos similares ante la aplicación del LSEQ. No obstante, los participantes refirieron más dificultades para despertar ante la administración de quetiapina en ausencia de estrés acústico, en tanto que presentaron un nivel menor de alerta luego de despertar ante el uso de cualquiera de las drogas en comparación con el placebo. El resultado de la KSS indicó una asociación entre la administración de ambos fármacos y el aumento del nivel de fatiga durante la mañana siguiente. No obstante, ninguna de las sustancias afectó en forma significativa el resultado del DSST o de

la prueba de adición. Es decir, no se observaron efectos residuales en dichas evaluaciones, aunque el tratamiento influyó significativamente sobre el resultado de la prueba PVT. La mirtazapina aumentó significativamente el tiempo de reacción y la cantidad de errores en comparación con el placebo, en tanto que la quetiapina tuvo un efecto similar, aunque no significativo.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el estrés acústico afectó el sueño en forma significativa al disminuir el tiempo total de sueño a expensas de los estadios de sueño profundo N3 y REM. Además, aumentó la cantidad de despertares y afectó en forma negativa los parámetros de evaluación subjetiva del sueño. Puede indicarse entonces que el estrés acústico afecta la iniciación, el mantenimiento, la intensidad y la calidad del sueño, con lo cual resulta eficaz para crear un modelo de insomnio.

La mirtazapina y la quetiapina aumentaron el tiempo total de sueño de manera tal que contrarrestaron el efecto del estrés acústico sobre dicho parámetro. En cambio, no se observaron cambios significativos de la iniciación del sueño. Las drogas también disminuyeron la cantidad de despertares y los periodos de vigilia posteriores al inicio del sueño, además de mejorar el mantenimiento del sueño. Estos resultados coinciden con lo informado en estudios anteriores. Debe considerarse que la quetiapina tuvo un efecto favorable sobre la fase N3 que se asociaría con la obtención de un sueño más reparador. Esto no se observó ante el uso de quetiapina. Además, a diferencia de la quetiapina, la mirtazapina disminuyó la cantidad de sueño REM y prolongó la latencia del sueño REM en ausencia de estrés acústico. Ninguna de las drogas contrarrestó el efecto del estrés acústico sobre la duración total del sueño REM, en tanto que ambas favorecieron la conciliación y la calidad del sueño.

Según lo hallado en estudios anteriores, los efectos de la mirtazapina sobre el sueño se sostienen en el tiempo. En cuanto a la quetiapina, el uso de dosis elevadas puede afectar el sueño. En coincidencia, en el presente estudio se hallaron beneficios sobre el sueño ante el uso de dosis bajas de quetiapina y mirtazapina. Los efectos de dichas sustancias sobre el sueño se vincularían con el bloqueo de los receptores histaminérgicos H₁ y serotoninérgicos 5HT_{2A}.

Si bien el tratamiento con 7.5 mg de mirtazapina y 50 mg de quetiapina mejoraron el sueño, el uso de quetiapina se asoció con más dificultades para despertar. Además, ambos fármacos generaron fatiga durante el día, así como somnolencia matutina. De todos modos, no se observó la afectación del desempeño cognitivo ante la aplicación de la mayoría de las pruebas, aunque ambos agentes incrementaron el tiempo de reacción y la cantidad de errores al aplicar la PVT. Esto indica la afectación de la atención sostenida y debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar las actividades matutinas. Es posible que el uso continuo de las drogas se vincule con una disminución de dicho efecto adverso. Otros efectos adversos asociados con el uso de mirtazapina o quetiapina incluyen el aumento ponderal y la dislipidemia. Es necesario conocer el efecto del tratamiento a largo plazo.

Los autores consideran que tanto la mirtazapina como la quetiapina pueden ser útiles para el tratamiento de los pacientes con insomnio. No obstante, la mirtazapina favorece el sueño profundo en mayor medida, lo cual podría representar una ventaja, especialmente en pacientes con comorbilidades psiquiátricas como la depresión o la

ansiedad. En cambio, ante la comorbilidad con esquizofrenia o trastorno bipolar, se recomienda optar por la quetiapina.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron la duración breve. Además, no se incluyeron individuos tratados con hipnóticos clásicos con el fin de contar con una comparación directa frente a dichos fármacos. Finalmente, solo participaron individuos sanos y jóvenes, lo cual limita la generalización de los resultados.

El tratamiento con 7.5 mg de mirtazapina o 50 mg de quetiapina se asoció con un aumento de la continuidad y de la duración del sueño ante la aplicación de un modelo de insomnio transitorio. No obstante, se observaron efectos residuales la mañana siguiente a la toma de las drogas. Lo antedicho permite indicar la utilidad de ambos fármacos en pacientes con insomnio, aunque se requieren estudios que permitan conocer la seguridad del tratamiento a largo plazo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156630

9 - Vilazodona y Función Sexual en Adultos Sanos

Clayton A, Durgam S, Szegedi A y colaboradores

International Clinical Psychopharmacology 32(1):27-35, Ene 2017

La disfunción sexual (DS) es común en los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM); además, la relación entre ambos trastornos es direccional; los síntomas de DS suelen aparecer debido a cambios neurobiológicos vinculados con el trastorno en sí mismo.

Según las series, y por mecanismos que todavía no se conocen con precisión, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se asocian con DS en el 40% al 70% de los enfermos. La serotonina es un neurotransmisor inhibitorio fundamental en la regulación del comportamiento sexual, y un elemento crucial en la patogenia de los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo. La bupirona, un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, alivia la DS asociada con el tratamiento con ISRS. Los estudios preclínicos con ratas macho revelaron que los agonistas de los receptores 5-HT_{1A} activan a los receptores postsinápticos en las regiones límbicas del cerebro que intervienen en la fase eyaculatoria. En otro estudio con animales se comprobó DS luego del tratamiento con ISRS, como el citalopram y la paroxetina, pero no con la vilazodona, un ISRS con efectos agonistas parciales sobre los receptores 5-HT_{1A}.

La vilazodona fue aprobada para el tratamiento del TDM en los adultos; también se evaluó en el trastorno generalizado de ansiedad (TAG). En un trabajo con pacientes con TDM y TAG, los efectos de la vilazodona sobre la función sexual fueron mínimos y similares a los observados en el grupo que recibió placebo, al aplicar el *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* (CSFQ). En respuesta a la solicitud de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, en relación con la evaluación de la DS en los ensayos con antidepresivos, se llevó a cabo el presente estudio controlado con placebo en voluntarios sanos.

El ensayo, en fase I, tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos. Se compararon los efectos del placebo, la paroxetina (20 mg/día) y la vilazodona (20 o

40 mg) sobre la función sexual de adultos sanos sexualmente activos. Se recuerda que la paroxetina, en dosis estándar, se ha asociado con DS, por lo cual se la seleccionó como comparador activo. El estudio se realizó en 4 centros de los Estados Unidos entre marzo y noviembre de 2014.

El ensayo abarcó un período de rastreo de 2 semanas, 5 semanas de terapia a doble ciego y una semana final de reducción de la dosis; los participantes fueron asignados al azar al tratamiento con paroxetina en dosis de 20 mg por día (P20), vilazodona en dosis de 20 mg por día (V20), vilazodona en dosis de 40 mg diarios (V40) o placebo. La dosis de los antidepresivos se incrementó de manera gradual.

La medicación debía ser ingerida por la mañana; en los controles de los días 1, 8, 15, 22 y 35, la ingesta fue controlada por un supervisor; para el resto de las dosis, la adhesión se estimó a partir del recuento de los comprimidos y de los registros de los pacientes. La adhesión inadecuada (ingesta < 80% o > 120%) motivó el abandono del protocolo.

Los participantes tenían entre 18 y 45 años, y referían haber tenido actividad sexual al menos 2 veces por semana en los 3 meses anteriores al estudio. Fue requisito el uso de anticoncepción eficaz, tanto en los hombres como en las mujeres; los voluntarios no debían fumar, debían tener un índice de masa corporal de 18 a 35 kg/m² y una frecuencia cardíaca de 50 a 110 latidos por minuto.

Se excluyeron los sujetos con DS basal (CSFQ de 47 puntos o menos en los hombres y de 41 puntos o menos en las mujeres), como también aquellos con riesgo de suicidio a juzgar por los hallazgos en la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS), entre otros criterios de exclusión.

La población para el análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron, al menos, una dosis de medicación; la población con intención de tratamiento (PIT) incluyó a todos los enfermos de la población de seguridad para quienes se dispuso, al menos, de una valoración del CSFQ posterior a la basal. En análisis separados se excluyeron los participantes en quienes no se detectó el fármaco en la sangre en ninguna de las muestras (PIT-I) o en alguna de las muestras (PIT-II), obtenidas 15 minutos antes de la administración de la dosis, en el centro de estudio, en los días 8, 15, 22 y 35.

La función sexual se valoró con el CSFQ de 14 secciones, con puntajes de 14 a 70 (1 a 5 para cada dominio). El CSFQ incluye 5 subescalas que permiten conocer distintas áreas de la función sexual: placer, deseo y frecuencia, deseo e interés, excitación y erección, y orgasmo.

El criterio principal de valoración fue el cambio desde el inicio hasta el día 35 en el puntaje total del CSFQ en la PIT. Las comparaciones entre los grupos de V20, V40 y P20 se realizaron con modelos mixtos para mediciones repetidas (MMMR). Los resultados en las PIT modificadas fueron criterios secundarios de valoración. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos.

El 84.2% (170 de 202) de los sujetos de la población de seguridad completó el estudio; los efectos adversos fueron la causa que con mayor frecuencia motivaron la interrupción del estudio en todos los grupos de tratamiento activo.

Un paciente asignado a V20 y otro tratado con V40 no tuvieron el fármaco detectable en la sangre en todas las muestras (PIT-I; n = 197), en tanto que 40 participantes no lo presentaron en uno o más controles (PIT-II; n = 159). Las características demográficas fueron similares en todos los grupos de tratamiento; los puntajes basales del CSFQ no difirieron entre los grupos.

En la PIT se comprobó una disminución promedio desde el inicio hasta el día 35 en el puntaje total del CSFQ (agravamiento) en todos los grupos, sin diferencias entre ellos. La falta de diferencias entre el grupo con P20 y el grupo con placebo indicó que el diseño del trabajo no fue útil para demostrar efectos significativos para el control activo, es decir que el ensayo careció de sensibilidad.

En el control del día 35 en la PIT-I y la PIT-II, no se observaron diferencias sustanciales entre los grupos con V20 y V40 y el grupo con placebo en el cambio promedio del puntaje total del CSFQ. En cambio, los enfermos del grupo con P20 presentaron un agravamiento más importante del puntaje total del CSFQ, respecto del grupo con placebo. En el grupo con V20 se comprobó un agravamiento promedio significativamente inferior en el CSFQ, respecto de la paroxetina, en la PIT-I y la PIT-II.

Entre los hombres, la disminución promedio en el puntaje total del CSFQ fue significativamente mayor en el grupo tratado con P20, respecto del grupo que recibió placebo, en la PIT-I y la PIT-II, pero no en la PIT. Los hombres de la PIT-II también presentaron menor agravamiento del CSFQ en el grupo con V20 respecto del grupo con P20. No se observaron diferencias importantes entre el grupo placebo y los grupos con V20 y V40. Entre las mujeres no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento activo y el placebo, ni entre la vilazodona y la paroxetina en ninguna de las poblaciones analizadas.

En la PIT-I, en los hombres con niveles detectables del fármaco activo en la sangre se registró DS por primera vez el día 15 (P20: 23.1%; V40: 12.5%). Sin embargo, el porcentaje de hombres con DS no difirió significativamente entre ningún grupo de tratamiento en ningún momento de la valoración. Los hombres asignados a P20 presentaron la mayor incidencia de DS, en comparación con los otros grupos, en los días 15, 22 y 35. No se registró DS en las mujeres de los grupos con V20 y V40 en ningún control. Los resultados en la PIT-II fueron similares a los referidos en la PIT-I.

En las PIT-I y PIT-II (es decir, en los participantes con niveles detectables del fármaco en la sangre), las disminuciones promedio en las subescalas del CSFQ fueron más importantes en los hombres que en las mujeres en el día 35. Los hombres asignados a V20 refirieron una leve mejoría en la sección de deseo e interés sexual, estadísticamente significativa, en comparación con la paroxetina. No se observaron diferencias entre los grupos con V20, V40 y placebo en ninguna de las subescalas del CSFQ en los hombres ni en las mujeres.

En las mujeres no se encontraron diferencias entre los grupos con P20 y con placebo en ninguna subescala del CSFQ; en cambio, los hombres de la PIT-I presentaron mayor agravamiento de la función sexual en el grupo con P20, en comparación con el grupo con placebo, en los dominios de excitación/erección y orgasmo/eyaculación. Por su parte, los hombres de la PIT-II tuvieron mayor agravamiento en el grupo con P20, en comparación con el grupo con placebo en todas las subescalas del CSFQ, a excepción del dominio de deseo e interés. Los varones de la PIT-II también tuvieron menos deterioro con la vilazodona, respecto de la paroxetina, en los dominios de placer (V20), orgasmo/eyaculación (V20) y excitación/erección (V20 y V40); asimismo, se comprobó una leve mejoría en la sección de deseo e interés (V20), estadísticamente distinta de la observada con la paroxetina.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento (EA-T) fueron más comunes en los grupos activos respecto

del grupo de control. Los índices de abandono del protocolo fueron similares en los 3 grupos activos. No se produjeron efectos adversos relacionados con la función sexual; ni cambios clínicos, bioquímicos o electrocardiográficos; no se registró comportamiento suicida en ningún caso. Solo un paciente del grupo con P20 presentó ideación suicida activa y fue retirado del estudio.

Al considerar el criterio principal de valoración, es decir, el cambio en el puntaje total del CSFQ desde el inicio hasta el día 35 en la PIT (análisis de los casos observados), las 2 dosis de vilazodona (20 y 40 mg por día) ejercieron menos influencia sobre la función sexual en comparación con el uso de paroxetina en dosis de 20 mg diarios; sin embargo, las diferencias no fueron significativas. Respecto del placebo, la paroxetina se asoció con disminuciones más importantes, aunque no significativas, en el puntaje global del CSFQ, un fenómeno que reveló la falta de sensibilidad del ensayo. Debido a este hallazgo (ausencia de diferencias sustanciales entre el placebo y la paroxetina), se decidió realizar análisis adicionales (con la exclusión de los participantes que no cumplieron correctamente con el tratamiento) para poder identificar las causas. De hecho, la adhesión a la terapia suele ser incompleta, más aún cuando se trata de voluntarios sanos, en quienes no se espera que la medicación ejerza algún efecto favorable.

Cabe considerar la posibilidad de que los participantes solo hayan ingerido el fármaco el día anterior al control, pero no en otras oportunidades, de modo que el abordaje aplicado en la presente ocasión, esto es, la repetición de los análisis en la PIT-I y la PIT-II, pudo no haber sido apropiado. En este contexto, deberían considerarse otros procedimientos para controlar con mayor precisión la adhesión a la terapia.

La DS se ha asociado con diversos factores, entre ellos la edad, el sexo, la raza y las enfermedades intercurrentes. Aunque en el estudio no se observaron interacciones importantes con la edad y el sexo debido al número limitado de sujetos en los distintos grupos (alrededor de 50 voluntarios en cada grupo) y al espectro reducido de edad (18 a 45 años), los datos deben interpretarse con mucha cautela.

El presente estudio a doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo tuvo por finalidad comparar los efectos de la vilazodona, respecto del placebo y la paroxetina, sobre la función sexual en voluntarios sanos. En términos del criterio principal de valoración, establecido de antemano, se registraron diferencias numéricas, pero no significativas, entre los 2 grupos tratados con vilazodona y el grupo que recibió paroxetina. Sin embargo, en los análisis en los que se excluyeron los participantes de los grupos activos sin fármaco detectable en la sangre, se observaron diferencias significativas entre la paroxetina y el placebo, y entre el grupo que recibió V20 y el grupo tratado con P20 en el puntaje total del CSFQ desde el inicio y hasta el día 35.

El agravamiento de la función sexual, por lo general, fue mayor en los hombres que en las mujeres; los efectos más pronunciados se observaron en los varones del grupo tratado con P20; no se encontraron diferencias significativas entre los grupos que recibieron V20, V40 o placebo en ninguna variable de valoración. Los resultados en las PIT modificadas ponen de manifiesto la importancia de tener en cuenta la falta de adhesión al tratamiento, ya que la no ingesta de la medicación por algunos participantes puede modificar, de manera considerable, los resultados.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 3 (2017) 26

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes opciones es correcta sobre la demencia rápidamente progresiva?	A) Se asocia con la afectación aguda de las funciones cognitivas. B) Existe un compromiso de las actividades cotidianas básicas. C) Se asocia con la afectación subaguda de las funciones cognitivas. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál de las siguientes opciones es correcta sobre la lurasidona?	A) Es eficaz en pacientes con depresión mixta. B) No es bien tolerada en pacientes con depresión mixta. C) Sólo resulta útil en pacientes con depresión mayor unipolar. D) Su uso no es recomendable en presencia de depresión mixta.
3	Señale la opción correcta sobre el uso de N-acetilcisteína en pacientes psiquiátricos:	A) Está aprobado en presencia de trastorno bipolar. B) No es seguro ni bien tolerado. C) Hasta el momento no cuenta con aprobación, pero puede ser útil. D) Sólo está aprobado como monoterapia.
4	¿Qué características inflamatorias pueden asociarse con el trastorno bipolar?	A) Disminución de la inflamación durante la manía. B) Aumento de la inflamación periférica durante la eutimia, exclusivamente. C) Aumento de la inflamación durante la depresión bipolar. D) Disminución de la inflamación periférica en todas las fases de la enfermedad.
5	¿Cuál de las siguientes opciones es correcta sobre el mecanismo de acción de la N-acetilcisteína?	A) Normalización de la neurotransmisión glutamatérgica en los circuitos de recompensa. B) Inhibición de la recaptación de serotonina. C) Bloqueo de los receptores dopaminérgicos tipo 2. D) Inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina.
6	Señale la opción correcta sobre la esquizofrenia:	A) Los síntomas clínicos podrían deberse a la comunicación neuronal aberrante. B) El pródromo de la esquizofrenia se asocia con afectación de la dinámica neuronal. C) Las disfunciones cognitivas podrían deberse a la comunicación neuronal aberrante. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	La demencia rápidamente progresiva se define cuando se observa una afectación aguda o subaguda de las funciones cognitivas, con compromiso de las actividades cotidianas básicas.	D
2	Es eficaz en pacientes con depresión mixta	La lurasidona es una droga eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con depresión mayor con características mixtas.	A
3	Hasta el momento no cuenta con aprobación, pero puede ser útil.	La N-acetilcisteína no se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes con enfermedades psiquiátricas. No obstante, resultó útil, segura y bien tolerada como complemento de otros tratamientos.	C
4	Aumento de la inflamación durante la depresión bipolar.	El aumento de la inflamación periférica se observa en los pacientes con depresión o manía bipolar, con cierta normalización durante los periodos de eutimia.	C
5	Normalización de la neurotransmisión glutamatérgica en los circuitos de recompensa.	El mecanismo de acción de la N-acetilcisteína se relacionó con la normalización de la neurotransmisión glutamatérgica en los circuitos de recompensa.	A
6	Todas son correctas.	El pródromo de la esquizofrenia se asocia con afectación de la dinámica neuronal. Además, las disfunciones cognitivas y los síntomas clínicos podrían deberse a la comunicación neuronal aberrante.	D