



INSTITUTO NACIONAL
DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Información

Clínica

Volumen 16

Número 7

Julio 2005

Percepción de la sombra en la esquizofrenia

■ Tal parece que el concepto de esquizofrenia, elaborado en 1911 por Bleuler como una “escisión de las funciones psíquicas”, no estaba lejos de la realidad. En la actualidad algunas teorías proponen que la base de la enfermedad radica en un defecto de la integridad funcional de los circuitos neurales, más que en las alteraciones específicas de ciertas zonas cerebrales o de algunos sistemas de neurotransmisión química. Un reporte recientemente publicado demuestra que la sincronía de los circuitos neurales es anormal en pacientes esquizofrénicos y que esta anomalía se correlaciona con los síntomas primarios de la enfermedad. En este estudio, 20 pacientes con esquizofrenia crónica y 20 sujetos sanos efectuaron la Prueba Gestalt de Percepción. En ella se les mostraban imágenes con y sin un cuadro ilusorio. Los esquizofrénicos tuvieron más errores al percibir el cuadro y tuvieron una mediana más larga de los tiempos de reacción en comparación con los sujetos controles. En forma simultánea mientras realizaban la prueba, se les hicieron registros electroencefalográficos que generaron señales en el rango de frecuencia γ (30-80 Hz) que se supone que se producen con la representación objetal, y reflejan una sincronización rítmica de descargas en una determinada red neural.

Hay dos tipos de oscilaciones de la banda γ : la de la fase temprana que se evoca con la presentación de un estímulo (“oscilación asociada al estímulo”) y la de la fase tardía que se evoca con la respuesta que el estímulo genera (“oscilación asociada a la respuesta”). En el estudio se encontró que los estímulos que contenían el cuadro ilusorio exclusivamente, generaron una respuesta de “oscilación asociada al estímulo” en la corteza occipital de los sujetos controles, mientras que en los esquizofrénicos ninguno de los dos tipos de estímulos (con y sin el cuadro ilusorio) evocó esa respuesta. En forma contrastante, la “oscilación asociada a la respuesta” fue observada en la corteza occipital de ambos grupos, si bien las señales en los esquizofrénicos tuvieron una latencia diferente y una frecuencia mucho más baja. Un hallazgo interesante fue que una segunda “oscilación asociada a la respuesta” se encontró en la corteza parietal de los esquizofrénicos y su latencia más corta y frecuencia más amplia, en comparación con las oscilaciones occipitales, indicaban que se trataba de un efecto diferente.

Los investigadores entonces buscaron la existencia de alguna asociación entre los síntomas de la esquizofrenia y estos efectos sobre la oscilación inducidos por las percepciones. Se encontró que la “oscilación asociada a la respuesta” en el área occipital se correlacionó de manera significativa con la desorganización del pensamiento, las alucinaciones visuales y los trastornos globales

del contenido del pensamiento. Por su parte, la “oscilación asociada a la respuesta” en el área parietal se correlacionó con los síntomas negativos y el aislamiento social. Estos resultados indican que la “oscilación asociada a la respuesta” en la corteza occipital puede representar los procesos de percepción consciente en respuesta a los estímulos, tanto en sujetos sanos como en enfermos. Así mismo, la sincronía anormal de la banda γ en los pacientes con esquizofrenia puede reflejar una disfunción de los circuitos neuronales específica para ciertos síntomas de esta enfermedad.

La sincronización de la banda γ se considera que representa un mecanismo neuronal fundamental por medio del cual el cerebro transitoriamente integra o “une” diferentes componentes visuales en una función perceptual unificada y con significado. Los autores concluyen que la integración cerebral afectada es un rasgo básico en la patofisiología de la esquizofrenia. Sus resultados confirman y extienden los resultados previos de este grupo de investigación, y agregan datos a la evidencia anteriormente obtenida de estudios neuropatológicos *postmortem* y de neuroimágenes, que indican que la esquizofrenia se caracteriza por alteraciones anatómicas y funcionales en la interconexión de diversos circuitos neuronales.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

SPENCER KM, NESTOR PG, PERLMUTTER R y cols.: Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(49):17288-17293, 2004.

Contenido

| | |
|---|-----------|
| Percepción de la sombra en la esquizofrenia | 37 |
| Los inhibidores de la recaptura de serotonina en la depresión infantil: una revisión sistemática de estudios publicados y de otros no publicados | 38 |
| Incremento en la tendencia a la prescripción de psicofármacos en la población infantil | 39 |
| El efecto de los antidepresivos a través de la regulación del cortisol cerebral | 40 |
| Lamotrigina en psiquiatría: farmacología y terapéutica | 41 |

Los inhibidores de la recaptura de serotonina en la depresión infantil: una revisión sistemática de estudios publicados y de otros no publicados

■ Se ha estimado que de 2 al 6% de niños y adolescentes en la comunidad padecen de depresión, y que en la actualidad la tercera causa de muerte entre los 10 y los 19 años de edad es el suicidio. La falta de eficacia y el perfil de los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos dieron paso a los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) como la única clase de antidepresivos para su tratamiento. En el Reino Unido (RU), las instituciones responsables de la regulación de los fármacos, emprendieron una revisión sobre la eficacia y la seguridad de los ISRS y desaconsejaron su uso debido a la posibilidad de que estos fármacos pudieran asociarse con un aumento en el riesgo de la conducta suicida. Sólo la fluoxetina quedó vigente como nuevo tratamiento para los pacientes menores de 18 años de edad con Trastorno Depresivo Mayor (TDM). En los Estados Unidos de Norteamérica la FDA, tras una revisión sistemática, invitó a realizar análisis más extensos sin desalentar su uso.

El propósito de este metaanálisis, en vista de este debate, fue investigar el perfil riesgo-beneficio de los ISRS complementando la información publicada y la no publicada.

Se investigaron todas las bases de datos disponibles (EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, CINAHL) y la biblioteca Cochrane en relación con los artículos publicados en los que se emplearon los ISRS para el tratamiento en población de 5 a 18 años de edad, con diagnóstico de TDM. Se incluyeron los estudios escritos en inglés o con resumen en dicho idioma, que fueran aleatorizados y controlados. De 5220 documentos potencialmente pertinentes, se incluyeron cinco estudios controlados y aleatorizados. Se obtuvieron los datos de las siguientes medidas de eficacia: remisión y respuesta, y nivel medio de severidad de la depresión. Con respecto a la seguridad, se restringió el análisis a los incidentes adversos graves (*vgr.*, conductas suicidas) y a la suspensión atribuible a cualquier incidente adverso. En los datos continuos se calculó la diferencia media estandarizada, en los categóricos el riesgo relativo, el número necesario de pacientes que hay que tratar para producir un beneficio (NNTB) y el número necesario para producir un perjuicio (NNTH). El NNTB se define como el número de pacientes que debería recibir el tratamiento experimental, en lugar del tratamiento control, para que un paciente obtenga el beneficio (o, de forma equivalente, evite el perjuicio si el episodio en estudio es adverso). En síntesis, cuanto mayor sea el efecto del tratamiento, menor será el NNTB. Del mismo modo para evaluar efectos adversos se puede definir el NNTH. La importancia clínica se evaluó tomando en cuenta a ambos. Se calculó el perfil del riesgo-beneficio de cada medicamento. Los datos no publicados se obtuvieron del informe del comité de medicamentos seguros (CSM) conforme a la guía metodológica ya establecida.

Se documentaron los resultados:

- **Fluoxetina (FLX):** Se identificaron dos publicaciones con información sobre 315 sujetos participantes con diagnóstico de (TDM) de entre 7 y 18 años de edad. La FLX mostró ser mejor que el placebo al finalizar 7 y 8 semanas de tratamiento con una

respuesta clínicamente significativa y una pequeña reducción de los síntomas depresivos, según la escala revisada de depresión en niños (CDRS-R). Se informó que hubo menos incidentes adversos graves en el grupo con fluoxetina que en el grupo placebo (<1% vs. 3.6%). La proporción de interrupción debida a los sucesos adversos fue similar en ambos grupos (5.7% vs. 6.3%). No se mencionó ningún dato sobre la conducta suicida. No hubo incremento en el riesgo de esta conducta (3.6% vs. 3.8%) o de intentos de suicidio (2.4% vs. 1.9%). En vista de que se ha comprobado la eficacia de la FXL y de que no se observó ningún incremento del riesgo de efectos adversos serios, dicho medicamento parece tener un perfil de riesgo-beneficio favorable.

- **Paroxetina (PRX):** Un estudio informó sobre 180 sujetos con TDM (12–18 años de edad). Al finalizar las ocho semanas de tratamiento, se encontró que los pacientes que recibieron PRX presentaron más criterios de remisión que aquéllos que recibieron placebo, aunque este aparente beneficio no fue claramente sustentado por una reducción de los síntomas depresivos clínicamente significativa, según la escala de depresión de Hamilton. Es más, los paciente que recibieron el medicamento tenían mayor riesgo de presentar incidentes adversos serios (11.8% vs. 2.3%) e ideación suicida o intentos de suicidio (5.4% vs. 0%). La revisión del CSM incluyó dos estudios no publicados de 478 sujetos de entre 7 y 18 años de edad con un TDM. Asimismo ofreció una pequeña prueba de la eficacia de la PRX al finalizar las 8–12 semanas de tratamiento, de acuerdo con la escala CDRS-R. No se encontraron datos de remisión en la revisión del CSM. Curiosamente, los resultados de estos estudios dieron pruebas de que había mayor riesgo de incidentes adversos serios (12.1% vs. 6.5%). Después de agrupar toda la información disponible, se demostró que la PRX no mejora los síntomas depresivos y que tiene un efecto leve sobre la respuesta. De igual manera, es mayor el riesgo de presentar un suceso adverso serio (12% vs. 4.4%); ideación suicida o intento de suicidio (3.7% vs. 2.5%). Por lo tanto, la información publicada sobre la PRX sugiere que el beneficio clínico puede pesar más que el riesgo clínico.
- **Sertralina (STL):** Se encontraron dos estudios que proporcionaron información sobre 376 sujetos entre 6 – 17 años de edad, con un TDM. La STL tuvo una mayor respuesta que el placebo al finalizar las 10 semanas de tratamiento, pero sólo logró una pequeña mejoría en el promedio de los síntomas depresivos. No se dieron datos sobre la remisión. Los pacientes con STL documentaron incidentes adversos graves (3.7% vs. 3.3%), intentos de suicidio o ideación (2.6% vs. 1.1%). La revisión del CSM no proporcionó ningún estudio no publicado, pero sí información adicional sobre la remisión que no se documentó en los estudios publicados. Estos resultados dan un pequeño apoyo al beneficio del tratamiento. Sin embargo, al complementar la información se comprueban ciertas desventajas en el equilibrio de riesgo-beneficio.
- **Citalopram (CTL):** Los autores no identificaron estudios que cumplieren con los criterios para esta revisión. Sin embargo, la revisión del CSM proporcionó información sobre dos estudios no publicados en 422 sujetos de entre 7 y 18 años de edad, con TDM. La información sobre la eficacia de estos estudios era limitada, pero sugirió que no es probable que el CTL produzca reducción clínicamente importante en los síntomas depresivos según la CDRS-R, al finalizar las semanas 8 a 12 de tratamiento. Por lo que se refiere a la seguridad, hubo un incremento en el riesgo de intentos de suicidio (7.1% vs. 3.6%), además de que el CTL se asocia con un pequeño incremento en el riesgo de pasar por incidentes adversos (79.0% vs. 70.1%). Sin una

adecuada comprobación de su eficacia y de las posibilidades de que su uso aumente el riesgo de suicidio, el equilibrio riesgo-beneficio es desventajoso.

Venlafaxina (VLX): Se identificó un pequeño estudio de este inhibidor de la recaptura de serotonina-noradrenalina en 40 sujetos de entre los 8 y los 18 años de edad con un TDM. Este estudio sugiere que según la CDRS, la VLX no mejora los síntomas depresivos a finales de la 6ta semana. No se informó sobre sucesos adversos serios, aunque un paciente desarrolló un episodio de manía. Se incluyeron dos estudios no publicados en la revisión del CSM, donde participaron 334 sujetos con TDM, de entre 6 y 17 años de edad. Estos estudios sugirieron una mejoría clínicamente importante de los síntomas depresivos según la CDRS-R. Después del tratamiento durante 8 semanas, fue improbable el beneficio comparado con el placebo. Los pacientes presentaron un incremento en el riesgo de abandono del tratamiento debido a los incidentes adversos (10.1% vs. 3.0%) y un riesgo elevado de incurrir en incidentes relacionados con el suicidio (7.7% vs. 0.6%). Nuevamente, la información de los estudios no publicados sugiere un perfil del riesgo-beneficio desventajoso.

Lo encontrado en este análisis indica que la fluoxetina posee un perfil del riesgo-beneficio favorable para el tratamiento de la depresión en los niños y los adolescentes; los estudios no publicados apoyan este análisis. La información publicada sobre paroxetina, sertralina, citalopram y venlafaxina, en adición a los estudios no publicados, indicó que los riesgos pesan más que los beneficios. Surgen incógnitas sobre la eficacia de los ISRS para el tratamiento de la depresión en este grupo etario, sobre todo con respecto a la seguridad y máxime si existe información que sugiere la posibilidad de que se incremente la ideación suicida. Una desventaja de este metaanálisis es que los estudios incluidos en el mismo no se diseñaron para investigar sucesos como el suicidio y por ende es improbable tener suficiente poder estadístico para descubrir el riesgo potencial. Se necesitan estudios diseñados para identificar estos sucesos y la FDA actualmente está trabajando en la elaboración de una guía que habilitará dichas investigaciones. Un segundo problema es el hecho de no documentar los estudios que arrojan resultados negativos. Es necesario destacar que los ISRS podrían ser seguros y eficaces para tratar otros trastornos de la niñez, como el trastorno obsesivo-compulsivo y la comorbilidad con el trastorno de ansiedad. Las diferencias entre los resultados derivados de los estudios publicados y de los no publicados son importantes, por lo que se ha sugerido la necesidad de que exista una mayor reglamentación de la industria farmacéutica; en particular, los informes de todos los estudios deben hallarse totalmente accesibles. Este acceso permitiría tanto una apreciación crítica de la metodología del estudio y la inclusión de información no publicada como que ésta sea reconocida en el conjunto de normas de calidad. Finalmente, la investigación farmacológica debe encaminarse hacia otros compuestos antidepressivos como los inhibidores de recaptación noradrenérgicos o los mixtos que pueden tener una mayor eficacia. Además, se debe examinar ampliamente otras estrategias como los enfoques psicosociales (*vgr.*, terapia familiar de apoyo y otro tipo de psicoterapias), y tener en cuenta los beneficios mayores de la hospitalización sobre el tratamiento ambulatorio.

(Josué Vásquez Medina, Lino Palacios Cruz)

Bibliografía

WHITTINGTON CJ y cols.: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*, 363:1341-1345, 2004.

Incremento en la tendencia a la prescripción de psicofármacos en la población infantil

■ El doctor Wong y sus colaboradores de la Universidad de Londres, hicieron un estudio sobre la prescripción de psicotrópicos en la población menor de 18 años en nueve países, entre 2000 y 2002: cuatro europeos, tres latinoamericanos, Estados Unidos de Norteamérica y el Canadá, considerados como países de alta prescripción de psicofármacos. Hay un notable aumento en la prescripción de este tipo de medicamentos: Inglaterra es el país con el mayor incremento y Alemania con el menor. Los Estados Unidos de Norteamérica ya tenían una “línea base” alta, por lo que el crecimiento es menor que el de Inglaterra (los datos se pueden observar en la gráfica).

Al comparar el tipo de psicotrópicos, se observó que los antidepressivos-inhibidores selectivos de recaptura de serotonina son los que más se les recetan a los jóvenes, seguidos de los estimulantes.

Todavía no se tiene una respuesta para explicar estos hechos. Igualmente, se desconoce por qué la prescripción de psicotrópicos aumentó en esos países. Una posible explicación podría ser que ha mejorado el diagnóstico de la psicopatología pediátrica. Pero también existe especial preocupación en el sentido de que los fármacos estén reemplazando progresivamente a los tratamientos que no los emplean. Otra explicación podría ser el aumento de los suicidios entre los jóvenes como fenómeno inductor de prescripciones.

El principal problema de salud pública es la limitada comprobación de la efectividad de estos fármacos en la población infantil. Si partimos de la base de que los padecimientos mentales suelen iniciarse en la niñez y/o la adolescencia, podríamos pensar que los diagnósticos más tempranos favorecen la prescripción, también temprana, de los fármacos psicotrópicos. Los datos proporcionados hasta el momento por los autores son insuficientes para responder a preguntas específicas sobre el incremento de

la prescripción de psicofármacos sobre todo los anti-depresivos y los estimulantes.

(Gerhard Heinze)

Bibliografía

WONG ICK, MURRAY ML, CAMILLERI-NOVAK D: Increased prescribing trends of pediatric psychotropic medications. *Archives Disease Childhood*, 89:1131-1132, 2004

El efecto de los antidepresivos a través de la regulación del cortisol cerebral

■ Aunque los efectos de los antidepresivos (AD) en las hormonas glucocorticoides (GC) y sus receptores son relevantes para la acción terapéutica de estos fármacos, los mecanismos moleculares que subyacen a estos efectos no son claros. Los estudios en pacientes deprimidos, animales y modelos celulares han demostrado que los AD aumentan la expresión y la función de los receptores de glucocorticoides (GR) y mineralocorticoides (MR). Esto se asocia con un aumento de la retroalimentación negativa por los GC endógenos. Los autores proponen que en los humanos, los AD podrían inhibir los transportadores de membrana de esteroides (TME) localizados en la barrera hemoencefálica (BHE) y en las neuronas, e incrementar el acceso de cortisol al cerebro, así como la retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA).

Los pacientes con depresión mayor muestran hiperactividad del eje HPA, la cual según se cree participa en el desarrollo de los síntomas depresivos; esto podría deberse a una alteración en la retroalimentación negativa de cortisol, mediada por los GR y MR en el cerebro. La función de los GR se halla reducida en los pacientes deprimidos y los AD podrían revertir estos cambios. Los autores han demostrado que los AD modulan la función de los GR *in vitro* al inhibir los TME que regulan la concentración intracelular de los GC; proponen que los AD pueden incrementar el acceso de cortisol al cerebro y la retroalimentación negativa del eje HPA, y que los TME pudiesen mediar estos efectos.

Los GC interactúan con sus receptores en múltiples tejidos blanco, incluido el eje HPA en donde retroalimentan la inhibición de ACTH en la hipófisis y de CRF en el hipotálamo. Los MR y los GR actúan como factores de transcripción inducidos por ligando y regulan la expresión génica al unirse a secuencias de ADN específicas (elementos de respuesta a GC). Los TME regulan la función de los MR y los GR al modular el acceso intracelular de las hormonas esteroideas. La *p*-glicoproteína (PGP) y otros TME capturan sustratos en la membrana celular y los expulsan y previenen su entrada a las células. En la corteza suprarrenal, los MDR (*multidrug resistance*) PGP regulan

la secreción de GC al torrente sanguíneo; en los linfocitos, regulan la sensibilidad de GR a los esteroides; en las células endoteliales de la BHE, limitan el acceso de dexametasona y cortisol al cerebro de humanos y de ratones (*mdr1a* y *mdr1b*). Existen pruebas que sugieren que la MDR PGP regula el acceso de corticoesterona al cerebro y la actividad del eje HPA. En un estudio que empleó un modelo de perfusión cerebral *in situ* para estudiar el transporte de cortisol radioactivo a través de la BHE y la barrera hemoencefálica (HCR) en cobayos anestesiados, que se comportan en forma similar a los humanos, se encontró que la entrada de cortisol radioactivo al cerebro está limitada en la BHE, y apoya la presencia de un sistema de expulsión funcional para el cortisol a este nivel.

Los pacientes con depresión mayor presentan una alteración en la retroalimentación negativa mediada por los GR, mientras que la retroalimentación negativa mediada por los MR aparentemente está intacta. Se ha demostrado en estudios en animales e *in vitro* un efecto directo de los AD en los GR y MR que conduce a un aumento de la expresión y función de estos receptores y por ende, a un aumento de la retroalimentación negativa del eje HPA. Estos estudios apoyan la comprobación clínica de que un tratamiento antidepresivo exitoso se asocia con la resolución tanto de la alteración en la retroalimentación negativa del eje HPA por los GC como de la resistencia a GC en las células inmunes. Diversos estudios sugieren que el tratamiento antidepresivo a largo plazo ocasiona en el cerebro una regulación a la alta de los GR y MR. Sin embargo, estudios con diversos AD han comprobado que éstos, de manera aguda, ocasionan una disminución en la expresión de los GR y MR. Este tratamiento también se asocia con una reducción en la actividad del eje HPA, tanto basal como inducida por estrés, sin que la regulación a la alta de los receptores sea un prerrequisito. Los AD aumentan la función de los GR *in vitro* en ausencia de una regulación a la alta de los mismos; regulan la translocación, función y expresión de los GR en cultivos de células neuronales, fibroblastos y células mononucleares. Existen estudios que confirman que la inhibición de la recaptura de noradrenalina (NA) no es relevante para los cambios inducidos por los AD en la expresión de los GR y MR. Las pruebas sugieren el papel de los TME en la regulación de la función de los receptores de corticoesteroides en los pacientes con depresión mayor o durante el tratamiento antidepresivo. Según la hipótesis de los autores, los AD modulan los receptores de corticoesteroides al inhibir los TME, lo que explica que los AD no relacionados química o farmacológicamente pueden tener efectos similares en los GR y MR independientes de la recaptura de 5-HT y NA.

Los autores proponen que los AD inducen directamente una regulación de GR a la alta *in vitro* y que el mecanismo por el cual los primeros regulan los receptores de corticoesteroides *in vitro*, y posiblemente en animales, es la inhibición de los TME, lo que lleva a un aumento intracelular de los niveles de GC. La co-incubación de células con AD no relacionados y dexametasona (por 24 horas) induce un incremento en la función de los GR

Lamotrigina en psiquiatría: farmacología y terapéutica

■ La lamotrigina se estudió inicialmente como un antiepiléptico (AE) y entró al mercado estadounidense en 1994 como tratamiento coadyuvante para crisis parciales en adultos con epilepsia. En junio de 2003 fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar tipo I, y fue el primer AE y el segundo fármaco desde el litio con esta indicación (la olanzapina fue aprobada más recientemente).

La lamotrigina tiene una estructura feniltriazina única. Su mecanismo de acción se desconoce, tanto en la epilepsia como en la psiquiatría. Tiene efectos inhibitorios en los canales de sodio sensibles a voltaje y se han notado efectos moduladores en los canales de calcio y potasio. En una revisión reciente, Ketter y colegas reconocieron “múltiples mecanismos de acción” y se centraron en los efectos neuroprotectores y antiglutamatérgicos como contribuyentes prometedores de la actividad estabilizadora del ánimo; también podría estar involucrado un mecanismo GABAérgico. La lamotrigina no tiene un efecto pronunciado en ninguno de los receptores de neuro-transmisores usuales; los efectos inhibitorios sobre 5-HT, norepinefrina y dopamina son débiles. Este fármaco es un inhibidor débil de la dehidrofolato reductasa.

La comida no influencia la absorción de la lamotrigina. Su unión a proteínas es de aproximadamente 55% y el desplazamiento por interacción con otros medicamentos parece no ser problemático. A diferencia de la mayoría de los psicofármacos, la lamotrigina se metaboliza fuera del sistema citocromo P-450; en su lugar, pasa por una conjugación fase II a 2-N-glucuronido, que es inactivo. Esto sugiere que es menor su potencial para la interacción medicamentosa. La vida media de eliminación es de cerca de 25 horas.

La farmacocinética de la lamotrigina se halla alterada en diversas poblaciones. Tal es el caso en la cirrosis hepática grave, asociada con la reducción substancial del aclaramiento oral. El aclaramiento oral (*oral clearance*) es considerablemente mayor en las personas jóvenes (peso < 30 Kg), lo que sugiere la necesidad emplear dosis mayores en este grupo de edad. Por otro lado, no se ha encontrado que la edad tenga influencia en el aclaramiento. El género y la obesidad no han demostrado alterar el aclaramiento, aunque en el embarazo varios estudios documentan una disminución substancial en los niveles sanguíneos de lamotrigina conforme el embarazo avanza y un incremento seguido del parto.

No se ha encontrado relación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica. La dosis oral debe establecerse de acuerdo con la tolerabilidad y la respuesta clínica.

En la actualidad, la única indicación aprobada por la FDA para la lamotrigina es en la terapia de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I para retardar el tiempo de

(valorado por transcripción génica) comparada con células tratadas sólo con dexametasona. Los autores co-incubaron AD con dos GC que fueron afectados de manera distinta por el transportador: cortisol y corticoesterona. Otros inhibidores de transportadores de esteroides, como el verapamil, aumentan la expresión génica mediada por los GR sólo en presencia de GC, que son expulsados por los transportadores, como cortisol y dexametasona, pero no en presencia de corticoesterona; los AD potencian la transcripción génica en presencia de cortisol pero no de corticoesterona. Se encontró que en presencia de esta última, los AD, excepto la fluoxetina, reducen más la transcripción génica de GR inducida por dexametasona en presencia de verapamil, mientras que la fluoxetina no tiene efecto. El verapamil aumenta las concentraciones intracelulares de GC en presencia del cortisol H³. Un exceso de cortisol no marcado induce un aumento de la acumulación intracelular de cortisol radioactivo, mientras que la corticoesterona no marcada provoca una reducción de la acumulación intracelular de corticoesterona radioactiva. El tratamiento de células LMCAT con clorimipramina, en presencia del verapamil, no induce un incremento de la acumulación intracelular de cortisol H³. Los AD disminuyen la función de los GR en presencia de la corticoesterona o de la dexametasona y el verapamil.

Los datos obtenidos de cobayos, mostraron que un exceso de cortisol no marcado no reduce los niveles de cortisol radioactivo en el cerebro, excepto en el hipocampo. La mayoría de GC en el cerebro está libre de unión a GR, lo que sugiere que en el hipocampo la hormona no marcada puede competir con el cortisol radioactivo ya sea en sitios de unión a MR hipocámpicos, o bien en un sistema de captura para GC de esta región. El tratamiento con AD inhibe el transportador de esteroides, induce la translocación de GR y su expresión. Aunque la expresión máxima de PGP en el cerebro se ha encontrado en la BHE, existen pruebas de que esta terapéutica se observa con el tratamiento antidepresivo para la aparición de su acción terapéutica. Después de 14 días o más de tratamiento, los AD inducen la regulación a la alta de los GR y MR en el cerebro como un mecanismo compensatorio que sigue después de la regulación a la baja inicial o como consecuencia de una reducción en la actividad del eje HPA.

Los AD regulan los niveles intracelulares de cortisol al inhibir los TME en células LMCAT y en neuronas. La facilitación de la activación de los GR y MR por los AD puede conducir a una retroalimentación negativa por los GC circulantes en el eje HPA y por lo tanto a una resolución de la hipersecreción de GC. Esta propuesta concuerda con los estudios clínicos que muestran que el tratamiento con agonistas de GR y MR, incluyendo el cortisol, tiene efecto antidepresivo en humanos.

(Mónica del Río Cabrero, Alejandro Díaz Anzaldúa)

Bibliografía

PARIANTE C, THOMAS S, LOVESTONE S y cols.: Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology*, 29: 423-447, 2004.

ocurrencia de un episodio afectivo. En dos ensayos clínicos se encontró que la lamotrigina no es más efectiva que el placebo. En un estudio de lamotrigina como monoterapia en la depresión bipolar I durante siete semanas, se encontró que el porcentaje de respondedores a lamotrigina 200 mg/día fue de 54%, de 48% con dosis de 50 mg/día y de 28% en el grupo placebo.

En dos ensayos clínicos multicéntricos se compararon la lamotrigina con el placebo y el litio (concentración sérica: 0.8-1.1 mEq/L) como terapia de mantenimiento, por 18 meses, en pacientes con trastorno bipolar tipo I. En uno de los estudios, el episodio más reciente había sido de manía/mixto o de hipomanía y se empleó una dosis flexible de lamotrigina (100-400 mg/día); en el otro, se incluyeron pacientes con último episodio depresivo, empleando una dosis fija (50, 200 o 400mg/día). En el primer estudio, la lamotrigina y el litio fueron mejores que el placebo en cuanto al tiempo de intervención en cualquier episodio afectivo, mientras que sólo la lamotrigina fue más efectiva para prolongar el tiempo de aparición de un episodio depresivo y sólo el litio para prolongar el tiempo de aparición de un episodio maniaco, mixto o hipomaniaco. En el segundo estudio los resultados fueron similares. En ninguno de estos estudios se encontró que la lamotrigina fuera efectiva para retrasar un episodio de manía, mixto o hipomaniaco.

Existen series de casos de pacientes cicladores rápidos que sugieren el beneficio de la lamotrigina sola o en combinación. En un ensayo clínico de seis meses, realizado con 324 pacientes bipolares cicladores rápidos, con dosis flexible (lamotrigina 100-500 mg/día) se encontró que la lamotrigina resulta prometedora como monoterapia en cicladores rápidos, predominantemente en pacientes con trastorno bipolar tipo II.

En el caso de pacientes con trastorno bipolar refractario a tratamiento, los resultados de una serie de casos sugiere el beneficio de la lamotrigina como terapia coadyuvante. Se ha investigado el uso de lamotrigina como agente coadyuvante para el trastorno depresivo mayor; sin embargo, los resultados de dos ensayos clínicos son negativos y aun así, los autores refieren que puede tener propiedades antidepressivas y sugieren su potencial de eficacia. También se investigó el uso de este AE como tratamiento coadyuvante en pacientes con esquizofrenia y se documentó mejoría en los pacientes a los que se les añadió lamotrigina cuando se les trataba con clozapina, no así en aquellos bajo tratamiento con olanzapina, haloperidol o flupentixol.

Los resultados de los ensayos clínicos a corto y a largo plazo documentan que el porcentaje de suspensión del tratamiento con lamotrigina, debido a efectos adversos, es de 12% versus 10% con placebo. Los efectos adversos que parecen depender de la dosis son: ataxia, visión

borrosa, diplopia, mareo, náusea y vómito. Se ha documentado la presencia de tics inducidos por la lamotrigina en varios niños con epilepsia. Hubo casos de hepatitis que se asociaron con el uso de lamotrigina, pero no se puede establecer una causa-efecto. No es necesario el monitoreo de la función hepática con el uso de este AE. No se ha asociado el uso de lamotrigina con la hiperinsulinemia, la hiperandrogenismo o los ovarios poliquísticos. En cuanto al peso, parece que no hay cambios importantes con el uso de lamotrigina. Los hallazgos asociados con la sobredosis incluyen ataxia, nistagmus, coma, empeoramiento de crisis convulsivas y retardo de la conducción intraventricular. Al parecer, el cese abrupto del consumo de lamotrigina no se ha asociado con un síndrome de abstinencia. Esta droga se encuentra en la categoría C según la FDA; se recomienda el uso de un suplemento con folato para las mujeres en edad fértil. La lamotrigina no aparece en la leche materna; se han encontrado niveles séricos en pocos lactantes. Existe riesgo de *rash*, que se ha documentado con una frecuencia de 10% en los pacientes tratados con lamotrigina (5% con *rash* en tratamiento con placebo). En estos casos se incluye el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. También se han documentado informes de casos que asocian este fármaco con síndrome de Gilles de la Tourette, nefritis con colitis, lupus eritematoso sistémico, estupor, hiponatremia y con diabetes insípida.

(Mónica Patricia del Río Cabrero)

Bibliografía

JEFFERSON JM: Lamotrigine in psychiatry: Pharmacology and therapeutics. *CNS Spectrums*, 10 (3): 224-232, 2005.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles Díaz
y Elizabeth Cisneros.

