

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER AÑO 11 - N°69 - Agosto 2011



psicofarmacología 69



PSICOFARMACOLOGÍA

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. Frecuencia bimensual. Año 11, número 69, Agosto 2011.

Una aproximación al uso racional de los psicofármacos.**SCIENS EDITORIAL**J. F. Seguí 3569 2^{do} "C" - CABA - Argentina // Tel/Fax. (54 11) 4802 8775 - Buenos Aires - Argentina - www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar**DIRECTOR****Prof. Dr. Luis María Zieher**

Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM.

EDITORES**Dra. María Cristina Brió**

Médica Psiquiatra Infantil. Médica Pediatra. Master Psiconeurofarmacología. Docente Postgrado Universidad Favaloro. Médica psiquiatra del Hospital de Día Infantil "La Cigarra". CESAN Y AC N° 1. Htal. Gral. de Agudos Ignacio Pirovano. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Dra. Edith Mirta Serfaty

Doctora en Ciencias Médicas (UBA), Médica Psiquiatra (UBA), Investigadora del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Integrante Comité Técnico Asesor (SEDRONAR), Miembro fundador del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Miembro del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Integrante Comité Ejecutivo, Federación Internacional de Epidemiología Psiquiátrica, Secretaria de Task Force for Adolescent Psychiatry-World Federation of Biological Soc.

Dra. María Zorrilla Zubilete

Bióloga. Doctora de la UBA. Docente Autorizada en Farmacología. Investigadora Asociada UBA-CeFYBO-CONICET. Jefa de TP y Docente del Curso de Psiconeurofarmacología, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro.

CONSEJO CIENTÍFICO INTERNACIONAL**Dr. Mohammed Amin (Pakistán)** - Universidad de Karachi**Dr. Erminio Costa (USA)** - Universidad de Illinois**Dr. Enrique Galli Silva (Perú)** - Universidad de Lima**Dr. Peter Gaszner (Hungría)** - Universidad de Budapest**Dr. Sergio Gloger (Chile)** - Universidad de Santiago de Chile**Dr. David Healy (Inglaterra)** - Universidad de Gales del Norte**Dr. Gerardo Heinze (México)** - Universidad Nacional Autónoma de México**Dr. Yul Iskandar (Indonesia)** - Universidad de Yakarta**Prof. Dr. Iván Izquierdo (Brasil)** - Universidad de Rio Grande do Sul, Porto Alegre**Dra. Verónica Larach Walters (Chile)** - Universidad de Santiago de Chile**Dr. Brian Leonard (Irlanda)** - Universidad de Galway**Dr. Francisco López Muñoz (España)** - Universidad de Alcalá de Henares, Madrid**Dr. Elizaldo Luiz de Araujo Carlini (Brasil)** - Universidad de San Pablo**Dr. Driss Moussaoui (Marruecos)** - Universidad de Casablanca**Dr. Alfred Pletscher (Suiza)** - Universidad de Basilea**Dr. Stephen Sthal (USA)** - Universidad de San Diego**Dr. Pedro Téllez Carrasco (Venezuela)** - Universidad de Carabobo**Dr. Herman Van Praag (Holanda)** - Universidad de Maastrich**CONSEJO CIENTÍFICO NACIONAL****Dr. Sebastián Alejandro Alvano**

Médico Psiquiatra Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF). Profesor a cargo de Terapéutica I, Carrera de Médico Especialista Universitario en Psiquiatría (UBA), Unidad Académica Hospital Moyano. Supervisor y Docente, Servicio de Psicopatología del Hospital Ramos Mejía. Senior Member, WPA Educational Liaisons Network (WPA ELN) for Argentina, World Psychiatric Association (WPA). Presidente Honorario y Miembro del Consejo Asesor Permanente, Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA).

Dra. Paula Antúnez

Médica especialista en Endocrinología y en Medicina Interna. Docente de la 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Coordinadora del Módulo de Farmacología Endocrinológica de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Dr. Héctor Bertera

Jefe de TP, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Prof. de Terapéuticas biológicas, Carrera de Especialista en Psiquiatría, Universidad del Salvador.

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina. Docente Investigador (UBA). Docente Adscripto, Facultad de Medicina, Depto. de Salud Mental. Especialista en Psiquiatría (UBA). Integrante del Grupo Universitario de Psiconeurofarmacología. Miembro Titular de la Asociación Psicoanalítica Argentina.

Dra. Luciana D'Alessio

Doctora en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Jefa de TP, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Médica del Centro de Epilepsias, Hospital Municipal Ramos Mejía.

Dr. Flavio Devoto

Jefe de TP, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Docente del Curso Superior de Médicos Especialistas en Farmacología.

Dr. Daniel Fadel

Jefe de estudio de TP, 1^o Cátedra de Farmacología. Miembro del Grupo de Dolor. Miembro del Grupo de Psicofarmacología.

Dr. Natalio Fejerman

Consultor Honorario, Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "JP Garrahan", Buenos Aires.

Dra. Victoria Fernández Pinto

Médica Psiquiatra UBA. Miembro del Grupo Universitario de Neuropsicofarmacología de la 1^o Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina, UBA. Magister en Neuropsicofarmacología, Universidad Favaloro.

Dr. Gustavo Finvarb

Médico Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil. Jefe de la Unidad de Psicopatología y Salud Mental, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dra. Ana María Genaro

Doctora en Bioquímica, Especializada en Psiconeuroinmunología. Jefa de TP de la 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigadora Independiente del CONICET en el Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CeFYBO.

Dr. Fernando Martín Gómez

Médico Especialista en Pediatría y Psiquiatría. Jefe de TP, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología. Médico del Servicio de Psicopatología Infantil, Hospital Alemán de Buenos Aires.

Dr. Rafael Groisman

Médico especialista en Psiquiatría. Miembro titular de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA)

Dra. Laura Guelman

Bióloga. Doctora de la UBA. Investigadora del CONICET. Jefa de TP, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dr. Rubén Iannantuono

Profesor Adjunto Interino y Subdirector del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Indexada en Lilacs**Dr. Eduardo Leiderman**

Médico Especialista en Psiquiatría. Miembro del Grupo de Psiconeurofarmacología.

Dr. Juan José López-Costa

Investigador Adjunto- CONICET
Profesor Regular Adjunto. 1^{er} Cátedra de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética. Facultad de Medicina. UBA. Docente Autorizado. Facultad de Medicina. UBA.

Prof. Dr. Jorge Medina

Profesor Adjunto, Depto. de Fisiología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Superior del CONICET, Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Prof. E. de Robertis".

Dra. Mariana Moncaut

Médica Psiquiatra Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Coordinadora y Docente, Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro (UF).

Dra. Adriana Sánchez Toranzo

Médica psiquiatra. Docente Adscripta en Farmacología UBA, 1^o Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA. Miembro activo de la American Society of Psychiatry (APA).

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología. Jefe de TP, Docente del Curso de Médico Especialista en Farmacología y Miembro del Grupo de Dolor, 1^o Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Dr. Juan Cristóbal Tenconi

Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina, Universidad Favaloro. Subdirector de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Docente Adscrito al Departamento de Salud Mental, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Dr. Norberto Zelaschi

Médico. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Alejandro Korn".

SECCIÓN ÉTICA**Prof. Dr. Luis Allegro**

Presidente de la Sociedad de Ética en Medicina, Asociación Médica Argentina. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Miembro del Comité Nacional de Ética Biomédica, Ministerio de Salud Pública de la Nación. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. Full Member of the International Psychoanalytic Association.

Esta publicación es realizada con la colaboración de: Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFYM).

Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista.

La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto.

Registro de propiedad intelectual N° 897.737 Ley 11.723.

S

Sumario

Sección de ética

Propedéutica en Ética: análisis ético

Prof. Dr. Luis Allegro

Artículos y revisiones

Neurobiología y endofenotipos de los trastornos bipolares

Prof. Dr. Luis M. Zieher

El Trastorno Bipolar (TBP) es una enfermedad crónica cíclica. La neurobiología del trastorno bipolar ha sido limitada en su avance por la heterogeneidad de los fenotipos clínicos. Factores genéticos contribuyen al desencadenamiento del TBP y episodios maníacos y depresivos se acompañan de alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica. La pérdida o disfunción progresiva de neuronas estabilizadoras del ánimo llevarían a la vía final común del TBP.

Trastorno por estrés postraumático y disfunción endotelial y hemostática como predictores tempranos de enfermedad cardiovascular y ateromatosis

Dr. Daniel Serrani

Las enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, tromboembolismo y aterosclerosis se asocian con frecuencia con trastornos psiquiátricos. El objetivo del presente trabajo es detectar una asociación entre TEPT y sus variantes sintomáticas por un lado, y alteraciones en funciones: endotelial, coagulante y fibrinolítica, vasodilatadora y formación y reorganización de placa de ateroma. De ser significativas, estas asociaciones señalan compromiso temprano del endotelio en el contexto del TEPT. Se seleccionaron 30 pacientes con TEPT y 30 sujetos sanos para control. Se midieron e-Selectina, (v-CAM-1), (ICAM-1), (PCRus), interleuquina 6, (DMLA), (tPA), (MMP-9) en ambos grupos y se les administró la escala de gravedad de síntomas para evaluación del TEPT. Se comprobó una asociación significativa entre endotelinas, fvW, tPA pero no MMP-9, y la gravedad del TEPT. Conclusiones: Hay una relación continua entre severidad de los síntomas de TEPT y los niveles plasmáticos de marcadores de disfunción endotelial. Este vínculo puede explicar la asociación entre la probabilidad de desarrollar aterogénesis y los eventos traumáticos conducentes a desarrollar TEPT en el nivel de la respuesta vascular inflamatoria común.

Antipsicóticos de segunda generación y efectos adversos metabólicos

Dr. Federico Manuel Daray, Dra. María Laura Pérez Roldán, Dr. Federico Rebok

El síndrome metabólico constituye una complicación del tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. En la presente revisión se analiza la información disponible sobre la asociación de antipsicóticos de segunda generación y síndrome metabólico, así como pautas para el monitoreo y manejo clínico del mismo.

Novedades

• Conexión tálamo – Hipocampo – ATV en la transición al brote psicótico en esquizofrenia

Prof. Dr. Luis M. Zieher

Summary

07 Section of Ethics

Propaedeutics in Ethics: Ethical Analysis

Prof. Dr. Luis Allegro

Scientific Articles and Reviews

09 Neurobiology and Endophenotypes of Bipolar Disorders

Prof. Dr. Luis M. Zieher

Bipolar Disorder (BD) is a chronic, cyclic disease. Progress in the neurobiology of bipolar disorder has been limited by the heterogeneity of clinical phenotypes. Genetic factors contribute to the triggering of BD, and manic and depressive disorders are accompanied by alterations in dopaminergic neurotransmission. The loss or progressive dysfunction of mood-stabilizing neurons might lead to the common final route of BD.

15 Post-traumatic Stress Disorder and Endothelial and Hemostatic Dysfunction as Early Predictors of Cardiovascular and Atheromatous Disease

Dr. Daniel Serrani

Cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, thromboembolism and atherosclerosis are usually associated with psychiatric disorders. The aim of this work is to establish a relationship between PTSD and its symptomatic variants on the one hand, and the alterations in the endothelial, coagulation, fibrinolytic, vasodilator functions and the atheromatous plaque formation and reorganization, on the other hand. If significant, these associations indicate an early involvement of the endothelium in the context of PTSD. Thirty patients with PTSD and 30 healthy subjects were selected for control. e-Selectin, (VCAM-1), (ICAM-1), (US-CRP), interleukin 6, (DMLA), (tPA), (MMP-9) were measured in both groups and they were administered the symptom severity scale to evaluate PTSD. A significant association was demonstrated between endothelins, vWF, tPA, but not MMP-9, and the PTSD severity. Conclusions: There is continuous relationship between the severity of PTSD symptoms and the plasma levels of endothelial dysfunction markers. This relationship may account for the association between the probability of developing atherogenesis and traumatic events leading to PTSD at the level of common inflammatory vascular response.

33 Second-generation antipsychotics and metabolic side effects

Dr. Federico Manuel Daray, Dra. María Laura Pérez Roldán, Dr. Federico Rebok

Metabolic syndrome consists in a complication of the treatment with second generation antipsychotics. The present review provides an analysis of the available information on the association of second generation antipsychotics and metabolic syndrome, as well as guidelines for its monitoring and clinical management.

42 Latest News

• *The Thalamus–Hippocampus–TVA Connection in the Transition to Psychotic Break in Schizophrenia*

Prof. Dr. Luis María Zieher

é

Sección ética

Por el **Profesor Doctor Luis Allegro**



Propedéutica en ética: análisis ético

Propedéutica: *preparación para el estudio de una materia, ciencia o disciplina, en este caso, es preparación para un análisis ético.*

Siempre me ha resultado interesante efectuar el análisis ético de un comportamiento humano. Intentemos hacerlo en el caso que expongo a continuación aparecido en un periódico chino.

Ética moribunda en manos de los médicos

La siguiente nota publicada en Internet (*) refiere que en China, se publica un diario español titulado "Pueblo en línea". Este es un dato muy significativo porque muestra la vinculación del pueblo chino con los países de habla hispanica. Lo interesante es que en dicho medio acaba de aparecer una nota que tiene un fuerte contenido ético que se titula "Ética moribunda en manos de los médicos". En ella se informa cómo un médico del hospital de Wuhan, de la provincia de Hubei, efectuó una operación quirúrgica a un paciente -que era un trabajador migrante- y después de haberla concluido, como el paciente no pudo pagarles sus honorarios, se dispuso a retirar los puntos de la sutura y dejar la herida abierta.

Comenta el mismo periódico que un acto de esta índole plantea interrogantes sobre la ética de algunos médicos chinos de la actualidad. La nota agrega un comentario subrayando cómo algunos médicos y hospitales importantes priorizan la ganancia por encima de la vida humana.

Análisis

Para poder efectuar un análisis, lo primero que surge es la necesidad de encontrar un esquema referencial para poder chequearlo. O sea, encontrar un esquema de pensamiento, una idea, una filosofía que sirva para estudiar la conducta o el comportamiento que se está analizando. E. Pichon Rivière desarrolló ampliamente el concepto del ECRO (esquema conceptual, referencial y operativo) especialmente aplicado al psicoanálisis.

Ojo por ojo y diente por diente

El primer esquema que surge es el que está referido al "pensamiento retaliativo" como norma de conducta ética. Se puede pensar que el médico de la nota, se maneja con un esquema de "ojo por ojo y diente por diente", que es el principio de la ley del Talión. Esto significa que en términos psicoanalíticos su juez interno le ordena que actúe vengativamente.

El término "talión" proviene del vocablo latino *talis* que corresponde a idéntico o semejante. Lo que esta expresión significa es tomar una medida proporcional al daño producido y devolverla en forma de castigo. Esto constituye el sentido que está implícito en la venganza. La raíz emocional psi-

codinámica que promueve la reacción de venganza se encuentra en los niveles inconscientes del psiquismo. O sea, que en lo inconsciente funciona la *venganza retaliativa*.

En el Código de Hammurabi (1792 a. C.) se utiliza este principio de reciprocidad. Una de las penas consistía en la mutilación de una parte del cuerpo que estuviese en proporción con el daño causado. Así, por ejemplo, si un hijo golpeaba a su padre, se le cortaban las manos.

No hagas a los demás lo que no quieres que te hagan a ti

A Confucio (551 a. C. - 479 a. C.) se le atribuye esta expresión: "no hagas a los demás lo que no quieres que te hagan a ti". Fue un filósofo chino que creó el confucianismo y llegó a tener una gran importancia en la historia china. Un sacerdote jesuita Matteo Ricci fue quien introdujo a este filósofo en Europa. Esta misma idea la expone Rabbi Hillel (60 a. C.- 10 d.C.) en el judaísmo. Esta expresión es tan importante que en los libros de ética figura como "regla de oro de la ética". Kant con su imperativo categórico viene a constituir una versión moderna y racional de aquella norma: "Actúa de tal manera que la máxima de tu voluntad pueda servir en todo momento de principio de una legislación general." O dicho de otro modo: "Actúa de tal manera que, tanto en tu persona como en la de los demás, utilices siempre a la humanidad como un fin, y no como simple medio."

Ama a tu prójimo como a ti mismo

Marcos, 12,28-34: dice: *"En aquel tiempo, uno de los letrados se acercó a Jesús y le preguntó: ¿Cuál es el primero de todos los mandamientos? Jesús le contestó: El primero es: Escucha, Israel: El Señor, nuestro Dios, es el único Señor, y amarás al Señor, tu Dios, con todo tu corazón, con toda tu alma, con toda tu mente y con todas tus fuerzas. El segundo es: Amarás a tu prójimo como a ti mismo. No existe otro mandamiento mayor que éste. Le dijo el escriba: Muy bien, Maestro; tienes razón al decir que El es único y que no hay otro fuera de El, y amarle con todo el corazón, con toda la inteligencia y con todas las fuerzas, y amar al prójimo como a sí mismo vale más que todos los holocaustos y sacrificios. Y Jesús, viendo que le había contestado con sensatez, le dijo: No estás lejos del Reino de Dios. Y nadie más se atrevía ya a hacerle preguntas"*.

Las emociones que operan en nuestro psiquismo

En nuestro psiquismo operan emociones que pueden agruparse en dos polos opuestos: el amor y el odio. El amor conduce a la constructividad; el odio en cambio, a la destructividad. De cada uno de estos polos se desprende una ética diferente. Del primero surgen comportamientos que buscan evitar lo malo porque ello promoverá una respuesta vengativa que va hacia la destructividad. Del segundo, en cambio, surgen comportamientos que buscan desarrollar lo bueno porque ello promoverá respuestas positivas que tienden hacia el mejoramiento y la constructividad.

* <http://spanish.peopledaily.com.cn/31619/7568264.html>

Prof. Dr. Luis Allegro

Presidente de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. Full Member of the International Psychoanalytic Association.



Prof. Dr. Luis M. Zieher

Médico.

Ex Profesor Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Investigador Principal del CONICET.

Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFyM.

Fecha de recepción: 24 de junio de 2011

Fecha de aceptación: 15 de julio de 2011

Neurobiología y endofenotipos de los trastornos bipolares

Neurobiology and Endophenotypes of Bipolar Disorders

Resumen

El Trastorno Bipolar (TBP) es una enfermedad crónica cíclica caracterizada por la alternancia de episodios depresivos mayores con episodios maníacos (TBP I) o hipomaniacos (TBP II). La neurobiología del trastorno bipolar ha sido limitada en su avance por la heterogeneidad de los fenotipos clínicos y la falta de conocimiento sobre su diátesis genética y los mecanismos ambientales, epigenéticos y estocásticos que son poco definidos, en particular por la característica cíclica de la enfermedad. Los fenotipos intermedios o endofenotipos putativos son signos que tienden a cerrar la brecha de la cadena de causalidades entre los genes–entorno por un lado, y los trastornos clínicos distantes, por el otro, ya que los genes involucrados en los endofenotipos son más limitados que los vinculados al trastorno completo. Factores genéticos contribuyen al desencadenamiento del TBP y episodios maníacos y depresivos se acompañan de alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica. Existen diversos marcadores que muestran la vulnerabilidad celular implicada en el TBP. Se mencionan como posibles responsables de este estado a: canales de calcio, GSK-3 β , disfunción mitocondrial y disfunción de los mecanismos de estrés en retículo endoplasmático. La pérdida o disfunción progresiva de neuronas estabilizadoras del ánimo llevarían a la vía final común del TBP.

Palabras clave

Trastorno bipolar – Neurobiología – Endofenotipos – Vulnerabilidad – GSK-3 β .

Abstract

Bipolar Disorder (BD) is a chronic, cyclic disease which is characterized by the alternation between major depressive disorders and manic (BD I) or hypomanic (BD II) episodes. Progress in the neurobiology of bipolar disorder has been limited by the heterogeneity of clinical phenotypes and the lack of knowledge on its genetic diathesis and the environmental, epigenetic and stochastic mechanisms which have been scarcely defined particularly due to the cyclic nature of the disease. Intermediate or putative endophenotypes are signs that tend to close the breach of the chain of causalities between the gene-environment on the one hand, and distant cyclic disorders, on the other hand, since the genes involved in endophenotypes are more limited than the genes involved in the disorder as a whole. Genetic factors contribute to the triggering of BD, and manic and depressive disorders are accompanied by alterations in the dopaminergic neurotransmission. There are different markers that demonstrate the cellular vulnerability implicated in BD. Among the possible factors leading to this state are: calcium channels, GSK-3 β , mitochondrial dysfunction and the dysfunction of stress mechanisms in the endoplasmic reticulum. The loss or progressive dysfunction of mood-stabilizing neurons might lead to the common final route of BD.

Key words

Bipolar disorder – Neurobiology – Endophenotypes – Vulnerability – GSK-3 β .

Trastorno bipolar (TBP)

Es una enfermedad crónica cíclica caracterizada por la alternancia de episodios depresivos mayores con episodios maníacos (TBP I) o hipomaníacos (TBP II). Las prevalencias son para el TBP I: 0,4 a 1,6%, para el TBP II: 5,3% y para la ciclotimia: 0,4 a 1 % (1).

La edad de comienzo es de 15 a 30 años. El diagnóstico se realiza aproximadamente 10 años después de iniciado el trastorno dada la heterogeneidad de los signos y síntomas, por lo que se confunden los diagnósticos. La enfermedad conlleva hospitalizaciones frecuentes y problemas conyugales, laborales y económicos (4).

Hay poca adherencia al tratamiento (50%) con cumplimiento tardío (aceptan solo después de algunas recaídas). Aumenta la mortalidad por causas cardiovasculares y hay altas tasas de suicidios.

En su etiopatogenia se suman:

- Factores genéticos (indiscutibles) que conforman una susceptibilidad genética.
- Factores ambientales, desencadenantes (muerte de la madre, autonomía de los hijos, mudanzas, divorcios, despidos) e históricos (muerte del padre, muerte del abuelo, emigración) conformando en conjunto una alta susceptibilidad a estresores.

Los factores genéticos se evidencian en:

- Presencia de la enfermedad en la familia.
- Alta heredabilidad y variabilidad genética.
- Genes que interactúan entre sí con moderado o escaso efecto por sí solos (epistasia).
- Interacción con factores ambientales.

Genes candidatos:

- Gen del SERT
- Gen de la COMT
- Gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2)
- Gen del transportador vesicular de aminas de las vesículas sinápticas (SVMT)
- Gen de la proteinkinasa de la proteína G: GRK3
- Polimorfismo del gen del BDNF:

Alelo Val - 66 - Val: factor de riesgo para inicio precoz y ciclización rápida.

Alelo Val - 66 - Met: se asocia con disfunción cognitiva en normales, bipolares y esquizofrénicos (15).

- Polimorfismo del gen CLOCK que interviene en la modulación de los ritmos circadianos (10).
- Gen DISC-1: factor de riesgo para severas enfermedades mentales:
 - Esquizofrenia
 - TBP
 - Depresión mayor
 - Trastorno esquizoafectivo

Neurobiología del trastorno bipolar

La neurobiología del trastorno bipolar ha sido limitada en su avance por la heterogeneidad de los fenotipos clínicos y la falta de conocimiento sobre su diátesis genética y los mecanismos ambientales, epigenéticos y estocásticos que son poco definidos, en particular por la característica cíclica de la enfermedad (1, 2, 3, 4).

Los fenotipos intermedios o endofenotipos putativos son signos o marcas medibles, internas (no obvias para el ojo inexperto) que tienden a cerrar la brecha de la cadena de causalidades entre los genes (o genes –entorno) por un lado, y los trastornos clínicos distantes por el otro, ya que los genes involucrados en los endofenotipos son más limitados que los vinculados al trastorno completo (3).

Los métodos o aproximaciones disponibles para identificar endofenotipos incluyen parámetros mensurables o medidas:

- neuropsicológicas
- cognitivas
- neurofisiológicas
- imagenología neuroanatómica
- bioquímicas

El endofenotipo debe cumplir los siguientes criterios:

- asociarse con la enfermedad en la población
- ser heredable
- debe ser independiente del estado, o sea, estar presente en el individuo tanto con la enfermedad activa como inactiva.
- poder ser desencadenado por un desafío (como el test de tolerancia a la glucosa en los parientes de un diabético)
- dentro de la familia, el endofenotipo y la enfermedad deben cosegregarse
- el endofenotipo detectado en los enfermos debe encontrarse en sus parientes con mayor frecuencia que en la población general.

Endofenotipos vinculados a función cerebral en TBP

1. Deficits atencionales

Se encuentra en la vulnerabilidad central al TBP, aunque es poco específico, ya que se presenta en otras patologías como la depresión mayor recurrente, la esquizofrenia y el ADHD.

En el TBP, tiende a ser más pronunciado con la repetición de episodios y se exagera en los episodios maníacos agudos.

La función ejecutiva, que incluye regiones frontales ricas en DA, valorada en el paradigma de Stroop, involucra anomalías en la PFC ventromedial, y se asocia con riesgo genético a padecer TBP (3).

2. Deficits en memoria y aprendizaje verbal

Los trastornos son cualitativamente similares a los de la esquizofrenia, pero en tests de memoria verbal la performance es peor en TBP (9). El correlato neural identifica redes ampliamente distribuidas en el cerebro que incluyen

- lóbulo temporal medial
- corteza temporal
- corteza frontal

que son correlatos neurales de la memoria declarativa (Miyashita 2004).

Dado que estas áreas son reorganizadas en el neurodesarrollo, sus falencias se han vinculado a factores neurotróficos (CREB y BDNF) y son independientes del estado tímico del paciente (independencia de estado).

3. Deficits cognitivos posdepleción de triptófano

Las alteraciones derivadas de un bajo nivel de serotonina pueden representar endofenotipos del TBP y se presentan en enfermos y familiares luego de una depleción de triptófano, en particular el control de impulsos (también características del TOC), la velocidad de procesamiento de información en pruebas *ad hoc* y la planificación y memoria.

4. Inestabilidad de ritmos circadianos incluyen:

- variaciones diurnas en el humor
- despertar temprano en la mañana
- ciclicidad
- estacionalidad
- disturbios en el ciclo sueño-vigilia (el prodromo más común del episodio maníaco)
- la privación de sueño induce hipomanía o manía (13)
- las drogas antimaniacas estabilizan los ritmos circadianos
- bajos niveles de actividad diurna
- insomnio nocturno
- una mutación del *gene* CLOCK (10) ha sido asociada a la fluctuación del humor y la recurrencia de la enfermedad en TBP (Benedetti et. al. 2003)
- el litio que inhibe GSK-3 β también inhibe un ortólogo identificado en insectos de esta enzima llamada SHAGGY que interviene en los ritmos circadianos, por lo que la inestabilidad de los ritmos circadianos podría ser factor etiológico en TBP.
- un polimorfismo en el gen promotor de la GSK-3 β se asocia con TBP (factor de vulnerabilidad)

5. Dismodulación de motivación y recompensa (gratificación)

En la fase depresiva del TBP se presenta falta de reactividad a los eventos positivos y anhedonia, mientras que en las fases maníacas hay aumentada motivación por incentivos y compulsividad hacia las conductas gratificantes.

Estas funciones de recompensa cerebral se asocian con actividad neural en estriado ventral y PFC mesial (Knutson 2001, 2003, Schulz 2002) y en ellas se ha detectado una disminución del volumen de sustancia gris como factor de riesgo a TBP (11, 12, 13).

La función dopaminérgica claramente vinculada a esta función (como en la sensibilidad a psicoestimulantes y su capacidad de provocar manía) se vincula con elementos del nivel molecular del procesamiento de información como la aumentada función del factor CREB en NAcc, junto a una acumulación del factor de transcripción δ -fos β relacionado con gratificación e incentivada motivación (14).

6. Reducción del volumen de la CCA

Las regiones ventrales (subgenual) y anteriores (pregenual) a la rodilla del cuerpo calloso han sido implicadas en los

trastornos afectivos.

Específicamente una reducción del volumen de la CCA subgenual izquierda ha sido asociada con trastornos unipolar y bipolar familiares en estudios morfométricos (RMN) y neuropatológicos *post mortem*. La reducción de volumen preexiste a la enfermedad (MDD y TBP), pero se intensifica luego del comienzo.

Esta región contiene abundantes receptores a glucocorticoides (GR) fundamentales en el apagado del eje HPA frente al estrés. En su conjunto, las disfunciones de esta región pueden relacionarse, y así ha sido demostrado con las reducciones en capacidad hedónica, incentivación y motivación en depresión, así como los estados hipermotivacionales con elevada capacidad hedónica característicos de la manía.

En cuanto a los factores genéticos / moleculares vinculados a este endofenotipo, Manji (1 y 3) señala el rol de la cascada de factores neurotróficos / proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la proteína antiapoptótica bcl-2, todos ellos vinculados con el delicado balance entre supervivencia y muerte celulares como asociando el reducido volumen de la CCA con los genes (1). Pezawas (2005) presenta evidencias preliminares del rol del alelo s del SERT cuyos portadores presentan significativamente reducido el volumen de la sustancia gris en ambos lados, en la zona subgenual de la CCA (15).

7. Deprivación de sueño:

La manía se asocia con una reducida necesidad de sueño y la privación de sueño tanto puede inducir un episodio maníaco como ser autoreforzador en el desarrollo y mantenimiento del mismo.

Los factores genéticos en las alteraciones del sueño presentes en TBP (y sus familiares) se vinculan con la inducción de los genes de plasticidad en relación con los sistemas neuromodulatorios noradrenérgicos y serotoninérgicos que proyectan difusamente a la mayor parte de las áreas cerebrales, donde regulan expresión génica y se encuentran quiescentes sólo en el sueño REM.

El tratamiento antidepresivo crónico y la privación de sueño por cortos períodos presentan singulares coincidencias o similitudes en la cascada de señalización del BDNF. ¿Estas alteraciones pueden jugar un rol en la habilidad de inducir *switches* en individuos susceptibles? Algunos estudios asocian una excesiva transmisión del alelo de valina en el aminoácido 66 del BDNF en el TBP con aumentada liberación por estimulación *in vitro* y edad más joven de inicio en el TBP. Esto sugiere que el alelo val / val en el genotipo del BDNF en sujetos con TBP puede generar un mayor riesgo de *switch* hacia manía por uso de antidepresivos o privación de sueño (15). También el gen GSK-3 (que es blanco del Li+) puede estar vinculado a la respuesta a la privación de sueño.

8. Endofenotipos de provocación farmacológica de síntomas del TBP

Los psicoestimulantes, incluidos anfetaminas (ANF) y cocaína, inducen síntomas maníacos en algunos individuos no

bipolares y pueden inducir manía completa en personas con TBP. En pacientes con trastornos afectivos, se detecta un mayor efecto gratificante de los psicoestimulantes.

La respuesta euforizante a los psicoestimulantes parece relacionarse con la liberación de DA en el estriado ventral en humanos. Hay evidencias preliminares de variantes genéticas específicas para explicar las variaciones individuales en las respuestas a psicoestimulantes. Puestos en conjunto, todos estos hechos sugieren que los cambios conductuales del tipo maniaco observados luego de la exposición a ANF podrían ser útiles biomarcadores de TBP.

La duradera sensibilización conductual y sus cambios neuroadaptativos fueron tradicionalmente asociados a la repetida administración de psicoestimulantes (Psi E). Si bien ya hace años se describe la sensibilización por dosis únicas de Psi E y en trabajos recientes (Louk J. M. et. al. (2)) se demuestran a todo nivel (conductual, neuroquímico y neuroendócrino) que la administración única de ANF (5 mg/kg i.p.) en ratas causa sensibilización independiente de contexto que se intensifica con el tiempo: es marginal a los 3 días (medida en los efectos locomotores), más evidente a la semana, y mucho más profunda a las 3 semanas del tratamiento donde se observa, además, sensibilización cruzada con la cocaína (2).

El pretratamiento con anfetamina causa:

- incremento en la liberación de (³H) DA por NAcc, CPU y PFC medial
- incremento en la liberación de (¹⁴C)ACh en NAcc y CPU.
- hiperactividad de los terminales DA en NAcc entre los 3 días y las 3 semanas
- disminución de la hiperactividad de los terminales dopaminérgicos en la PFC medial en esos mismos períodos luego del efecto inicial
- sensibilización del eje HPA a anfetamina entre 1 y 3 semanas, pero no a los 3 días con hipersecreción de ACTH y corticosterona, la que es bloqueada por RU486 (mifepristona) junto a los efectos conductuales de ANF, indicando un rol facilitatorio de los receptores a corticosteroides centrales en la expresión de la sensibilización a Psi E (2).

Hay evidencias preliminares de la heredabilidad de las respuestas conductuales a las anfetaminas a partir de estudios en mellizos homocigotas, donde se encontró una alta correlación entre la sensibilización conductual para ANF entre 13 pares de mellizos homocigotas normales.

Diferentes conjuntos de genes están probablemente involucrados en las respuestas heterogéneas conductuales, y se mencionan entre otros a aquellos que codifican para BDNF y SERT.

Si bien las evidencias de asociación entre respuestas conductuales a ANF y vulnerabilidad al TBP son limitadas, los genes que afectan la variabilidad a las respuestas a ANF también pueden reflejar vulnerabilidad al TBP. Un polimorfismo en el promotor del gen de la G-proteína receptor kinasa-3, (16) involucrado en las respuestas homeostáticas del cerebro

a ANF/DA ha sido asociado con riesgo a padecer TBP (Barrett et. al. 2003).

También los cambios adaptativos generados por la administración aguda de ANF tanto en la liberación provocada por estimulación eléctrica de DA (3H) y ACh (14C) presentan semejanzas entre adicción a psicoestimulantes y manía.

En la estimulación por ANF aumenta la reactividad de los terminales nerviosos dopaminérgicos y colinérgicos en NAcc, CPU y mPFC hacia la despolarización, lo que se incrementa luego de un único pretratamiento con ANF desde los 3 días hasta las 3 semanas (1,6 %, 2,4 % y 3,8 % en las áreas indicadas previamente para 3H DA y 4,2 y 6 % para ACh en NAcc y CPU).

La respuesta de todos los tipos de terminales se incrementó desde los 3 días a las 3 semanas con un aumento de la reactividad de los terminales DA en NAcc del 41 % a los 3 días al 69 % a las 3 semanas y para los terminales colinérgicos desde el 39 % (3 días) al 41 % (3 semanas). En CPU los cambios adaptativos fueron similares a los del NAcc (20 % a 34 % para DA, N.S.) y 37 % a 34 % para ACh (N.S.).

En la mPFC hubo gran aumento a los 3 días (78 %) y declinó significativamente a las 3 semanas a un 36 % de incremento, lo que se asocia con las respuestas de sentido inverso en el estriado (aumento inicial y reducción ulterior) (2).

La disfunción colinérgica en TBP presenta características específicas según el estado tímico: la depresión se asocia con hiperreactividad colinérgica (medida en respuestas neuroendócrinas y pupilares), mientras que la manía se vincula con un estado hipocolinérgico y esto se asocia, además, con anomalías circadianas (ciclo sueño-vigilia) de aprendizaje, memoria y atención, que parecen tener también características hereditarias conformando un endofenotipo para este marcador biológico que se mide en la inducción del sueño REM por agentes colinérgicos (disminución del tiempo de latencia para el sueño REM) que se asocia consistentemente con TBP, aunque las evidencias son sólo preliminares. En cuanto a los mecanismos intracelulares relacionados tanto con la manía inducida por Psi E como al TBP, la glucógeno-sintasa-kinasa (GSK-3) está claramente involucrada y la ANF induce una reducción de la fosforilación de GSK-3 α y 3 β en el estriado, efecto opuesto al observado por administración de litio.

Todos los inhibidores de la GSK-3 atenúan la hiperreactividad a ANF y también al test de natación forzada frecuentemente usado como modelo de depresión, por lo que se supone que la inhibición de la GSK-3 resulta en cambios conductuales relevantes tanto para manía como para depresión, indicando (Manji) que la manipulación de este camino de señalización específico resulta en efectos tanto de tipo antimaniacos, como antidepresivos en modelos animales, lo que es confirmado por O'Brien (2004), quien demuestra que ratones KO heterocigotas a GSK-3 β demuestran disminuido tiempo de inmovilidad en el FST (al igual que la inhibición farmacológica de GSK-3 por ARA014418 y L803-mts, que también atenúan la hiperactividad psicomotriz por ANF) (17).

La activación de PKC también resulta en conductas de tipo maníaco, mientras que la inhibición puede resultar en efectos antimaníacos, lo que puede no sólo vincularse al efecto inhibidor de PKC sobre GSK-3 β , sino también a la activación de otros caminos de señalización como las MAP kinasas y MARCKS-GAP43, éstas últimas asociadas con variados efectos neuroplásticos.

Se ha hipotetizado (Kato T. 2008, 4) una alteración en los circuitos neuronales responsables de la estabilización del ánimo. En el TBP2, el intervalo entre episodios se acota con la progresión de la enfermedad y los pacientes presentan incrementada vulnerabilidad al estrés. Esto ha sido explicado por *kindling* (autoencendido) o por sensibilización conductual (también en esto el TBP ofrece semejanzas con los efectos de ANF). Pero también se podría explicar como una progresiva pérdida o disfunción de las neuronas responsables de la estabilización del ánimo. Entre ellas, las neuronas GABAérgicas pueden estar involucradas a través de las respuestas disfuncionales al estrés.

- en estimulación transcraneal magnética se encuentra disminución de la inhibición cortical.
- Benes et al encuentran reducido número de interneuronas en la región CA2 del hipocampo con reducción de GAD 67 en *estratum oriens* CA 2/3 y disminución de los factores de transcripción esenciales para la diferenciación GABAérgica (18).

- también las neuronas GABAérgicas cumplen un rol fundamental a los ritmos circadianos que son candidatos neuronales para el TBP. Un antidepresivo con actividad agonista sobre receptores (MT1 y MT2) melatonérgicos, la agomelatina, es ensayado en el tratamiento del TBP.

Conclusiones

Factores genéticos contribuyen al desencadenamiento del TBP y episodios maníacos y depresivos se acompañan de alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica. Entre los marcadores se mencionan:

- hiperintensidad subcortical en RNM
- alteraciones de CA²⁺ en plaquetas
- efectos neuroprotectores de los estabilizadores del ánimo.

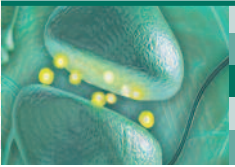
Todo lo cual muestra la vulnerabilidad celular implicada en el TBP. Se mencionan como posibles responsables de este estado a

- canales de calcio
- GSK-3 β
- Disfunción mitocondrial
- Disfunción de los mecanismos de estrés en retículo endoplasmático.

La pérdida o disfunción progresiva de neuronas estabilizadoras del ánimo llevarían a la vía final común del TBP.

Referencias bibliográficas

- Einat H. y Manji H. K. et. al. Cellular plasticity cascades: genes-to-behavior pathways in animal models of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1160-1171.
- Louk J. M., Vanderschuren J. et. al. A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats. *J. Neurosci.* 1999, 19(21);9579-9586.
- Hasler G., Manji H. K. et. al. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2006;60:93-105.
- Kato T. et. al. Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? *Tr. Neurosci.*, 2008;31:10:495-503.
- Post R. M. y Weiss S. R. et. al. A speculative model of affective illness cyclicality bases on patterns of drug tolerance observed in amygdale-kindled seizures. *Mol. Neurobiol.* 1996;13:33-60.
- Lewy A. J. et. al. Manic depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* 1981;1:383-384.
- Kato T. et. al. Mitochondrial dysfunction as the molecular basis of bipolar disorder: therapeutic implications. 2007; *CNS Drugs* 21:1-11
- Ongur D. et. al. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998;95:13290-13295.
- Miyashita et. al. Cognitive memory: Cellular and Network machineries and their top-down control. *Science* 2004;306:435-440.
- Benedetti F. et. al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Gener* 2003;123:23-26.
- Knutson B. et. al. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001;21:RC159.
- Knutson B. et. al. A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: Characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 2003;18:263-272
- Klemfuss H. et. al. Antimanic drugs stabilize hamster circadian rhythms. *Psychiatry Res* 1995;57:215-222.
- Schultz W. et. al. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241-263.
- Pezawas L. et. al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology . *J Neurosci* 2004;24:10099-10102.
- Barrett TB. et. al. Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2003;8:546-557.
- O'Brien WT. et. al. Glycogen synthase kinase-3 β haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *J Neurosci* 2004;24:6791-6498.
- Benes F.M. et. al. A reduction of non-pyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives *Biol. Psychiatry* 1998;44:88-97.



Dr. Daniel Serrani

Afiliación: Facultad de Psicología. Departamento de Psicobiología. Universidad Nacional de Rosario.

Dirección postal: Zeballos 1625 (2000) Rosario. Santa Fe.

Email: danielserrani@argentina.com

Fecha de recepción: 6 de junio de 2011

Fecha de aceptación: 27 de julio de 2011

Trastorno por estrés postraumático y disfunción endotelial y hemostática como predictores tempranos de enfermedad cardiovascular y ateromatosis

Post-traumatic Stress Disorder and Endothelial and Hemostatic Dysfunction as Early Predictors of Cardiovascular and Atheromatous Disease

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, tromboembolismo y aterosclerosis se asocian con frecuencia con trastornos psiquiátricos, por lo cual, ambos podrían compartir mecanismos patogénicos comunes en la base de los cuales puede estar la disfunción endotelial. Objetivo: Detectar una asociación entre TEPT y sus variantes sintomáticas por un lado, y alteraciones en funciones: endotelial, coagulante y fibrinolítica, vasodilatadora y formación y reorganización de placa de ateroma. De ser significativas, estas asociaciones señalan compromiso temprano del endotelio en el contexto del TEPT. Métodos: Se seleccionaron 30 pacientes con TEPT y 30 sujetos sanos para control. Se midieron e-Selectina, molécula de adhesión celular vascular (v-CAM-1), molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus), interleuquina 6, Dimetil-arginina asimétrica (DMLA), L-arginina, factor de von Willebrand (fvW), activador tisular del plasminógeno (tPA), metaloproteínasa 9 (MMP-9) en ambos grupos y se les administró la escala de gravedad de síntomas del trastorno por estrés postraumático y el *Trauma Symptom Checklist* para evaluación del TEPT. Métodos estadísticos: se normalizaron los valores por transformación z y se usó un diseño de caso-control apareados mediante t-test de dos colas para variables continuas y Wilcoxon *signed rank test* para variables categoriales. La asociación entre variables se estimó mediante análisis de correlación de Pearson y análisis de regresión logística para determinar la influencia de covariantes de marcadores endoteliales. Se usó Chi-cuadrado y prueba exacta de Fischer para analizar diferencias entre variables categóricas. Resultados: Se comprobó una asociación significativa entre endotelinas, fvW, tPA pero no MMP-9, y la gravedad del TEPT. Conclusiones: Hay una relación continua entre severidad de los síntomas de TEPT y los niveles plasmáticos de marcadores de disfunción endotelial. Este vínculo puede explicar la asociación entre la probabilidad de desarrollar aterogénesis y los eventos traumáticos conducentes a desarrollar TEPT en el nivel de la respuesta vascular inflamatoria común.

Palabras clave

Trastorno por estrés postraumático – Aterogénesis – Disfunción endotelial – Disfunción hemostática.

Abstract

Cardiovascular diseases such as myocardial infarction, thromboembolism and atherosclerosis are often associated with psychiatric disturbances, raising the possibility that they could share common pathogenic mechanisms like endothelial dysfunction. Objective: Detect an association between posttraumatic stress disorder and symptomatic variants on one side, and alterations in endothelial, coagulant and fibrinolytic, vasodilator and build and reorganization of atheromatous plaque. In case these associations turned out to be positive, they point to an early endothelial dysfunction in the context of PTSD. Methods: 30 patients with PTSD were selected, along with 30 healthy controls. e-Selectin, v-CAM-1, ICAM-1, PCRus, IL 6, DMLA, L-arginine, fvW, tPA, MMP-9 were measured in both groups, and PTSD severity symptoms scale and Trauma Symptom Checklist for PTSD assessment were administered to both groups. Statistical Methods: values were normalized using z transformation and t was used a case-control design matched by two tailed t-test for continuous variables and Wilcoxon signed rank tests for categorical ones. The association between variables was assessed using Pearson's correlation analysis and logistic regression to determine the influence of covariates in endothelial markers. Chi-square and Fisher's exact test were used to assess differences between categorical variables. Results: a significant and strong association between endothelins, fvW, tPA but no with MMP-9, and severity of PTSD was confirmed. Conclusions: there is a continuous relationship between PTSD symptoms severity and endothelial dysfunction plasmatic markers. This link can explain the association between the probability of atherogenesis and traumatic events which in turn lead to the development of PTSD, at the level of a shared vascular inflammatory response.

Key words

Posttraumatic Stress Disorder – Atherogenesis – Endothelial Dysfunction – Hemostatic Dysfunction.

Premio Revista Psicofarmacología al mejor trabajo original y/o de revisión en Psicofarmacología y Neurociencia (7° Edición) 18 Jornada de neurociencia y uso racional de psicofármacos. 6 de agosto de 2011

Jurado: Prof. Dr. Alberto Monchablón Espinoza, Prof. Dr. Luis María Zieher, Dra. María Cristina Brió, Prof. Dr. Alejandro Sebastián Alvano, Dra. María Zorrilla Zubilete, Dra. Mirta Edith Serfaty

Serrani Daniel. "Trastorno por estrés postraumático y disfunción endotelial y hemostática como predictores tempranos de enfermedad cardiovascular y ateromatosis". *Psicofarmacología* 2011;69:15-31.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en www.sciens.com.ar

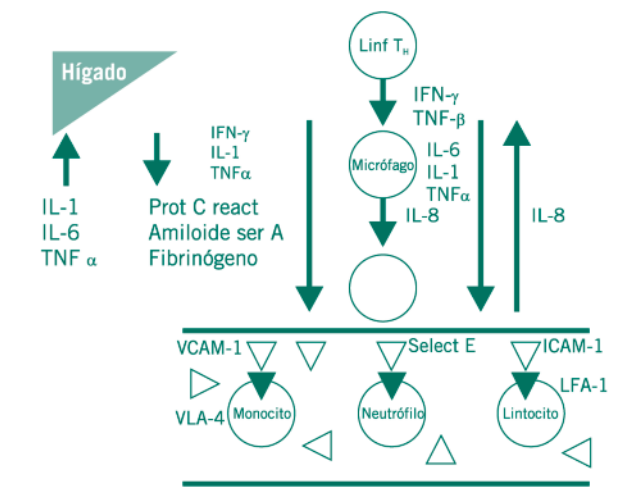
Introducción

El cuadro de trastorno por estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por 3 tipos de síntomas diferentes (DSM IV) a saber, experiencia recidivante del evento traumático, evitación de señales o pistas relacionadas con el mismo e hiperactivación (1). La prevalencia del TEPT es del 7,8% en la población adulta general, siendo las mujeres el doble (10,4%) de los hombres (5%). Los traumas más frecuentemente experimentados son haber sido testigo de una persona gravemente lesionada o muerta, estar involucrado en tiroteos, inundaciones o desastres naturales, haber participado en accidentes que pusieron en peligro la vida. La mayoría experimentan más de un tipo de traumas, e incluso 10% de los hombres y 6% de las mujeres refieren 4 o más durante sus vidas (2). La incidencia del trastorno se duplica en pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio (IAM) (3). Además, los pacientes con TEPT tienen riesgo aumentado de enfermedades tromboembólicas (4), y de mortalidad cardiovascular (5). Pacientes con IAM y TEPT como comorbilidad tienen mayor tasa de recaídas. TEPT y depresión pueden asociarse con enfermedad aterosclerótica a través de un estado pro-inflamatorio y disfunción endotelial (6). El endotelio se considera actualmente como un órgano multifuncional, cuya integridad resulta esencial para la fisiología vascular normal y cuya disfunción juega un rol central en la formación de la placa de ateroma de la enfermedad vascular. Las propiedades del endotelio vascular incluyen el control activo de la hemostasia (plaquetas, sistemas de coagulación y fibrinólisis), tono vascular, permeabilidad endotelial y crecimiento de las células musculares lisas de la capa media. La disfunción endotelial se puede valorar cuantificando proteínas circulantes derivadas del endotelio. Numerosas investigaciones indican varias sustancias tales como: óxido nítrico, endotelina-1, angiotensina-II, citoquinas IL-1, IL-6 y TNF-alfa; e-Selectina (e-S), endotelina-1(E-1); molécula de adhesión intercelular-1, 2 y 3 (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3), molécula de adhesión vascular (v-CAM-1), antígeno del factor de von Willebrand (fvW), factor VII,

inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2), trombosmodulina soluble, factor tisular soluble (sTF), factor inhibidor de la activación tisular, molécula de adhesión intercelular soluble-1(s-ICAM-1) (7, 8, 9, 10, 11), factor inhibidor de la activación tisular (TAIF) (12), proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) (13), dimetil-arginina asimétrica (DMA) (14). El mecanismo propuesto es que en el lugar de la inflamación y lesión las células endoteliales expresan sTF, s-ICAM-1 y v-CAM en la superficie de la célula (figura 1).

Aunque no se conoce con precisión el papel exacto de cada uno de los factores mencionados, todos participan en las respuestas inflamatorias y de coagulación que preceden los fenómenos aterogénicos (15). En respuesta a estímulos pro-inflamatorios, la ICAM-1 media la adhesión endotelial y migración leucocitaria, recluta macrófagos sobre la placa coronaria e induce fibrosis e inestabilidad de la placa. En tanto que las moléculas ICAM-1, v-CAM-1 y PCRus tienen mayor concentración en sujetos sanos que van a tener infarto agudo de miocardio (IAM) y, junto con e-Selectina, anticipan el desarrollo de aterosclerosis carotídea. Por otro lado, sus niveles tienden a ser más elevados en pacientes que sufrieron IAM y se asocian con factores de riesgo cardiovascular, además de ansiedad, menores hábitos de salud y depresión, que a su vez aumentan la disfunción endotelial (16). Ésta última es el resultado de varias etapas, incluyendo aumento de IL-1, IL-6, FNT α , interferón; adhesión leucocitaria a células endoteliales por ICAM-1, v-CAM-1 y e-S; migración trasendotelial, aumento del FvW, activación de la cascada trombótica y formación ateromatosa (17). La expresión de las ICAM, v-CAM-1 y e-S está aumentada en placas ateroscleróticas (18), en tanto que sus formas solubles están aumentadas en suero en condiciones que cursan con un componente inflamatorio como enfermedad arterial coronaria, esclerosis carotídea, enfermedad vascular periférica, síndrome metabólico, diabetes, hipertensión y dislipidemia (20). La molécula de adhesión celular vascular-1 pertenece a la sub-familia $\beta 1$ de integrinas y media la adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos al endotelio vascular, interviene en la transducción de señales y en el desarrollo de aterosclerosis y artritis reumatoide. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleuquinas 1 y 4 (IL-1, IL-4) la regulan en alza (21). La molécula de adhesión intracelular-1 o CD54 (ICAM-1) es una proteína transmembranal de la superfamilia de inmunoglobulinas, fuertemente glicosilada y asociada a endotelio y leucocitos, que interviene en la estabilización de interacciones intercelulares y la trasmigración endotelial, la transducción de señales inmunológicas, la producción de efectos pro-inflamatorios y reclutamiento de quinasas como p56 lyn. La e-Selectina (e-S) pertenece a una familia de moléculas de adhesión celular del tipo de glicoproteínas trans-membranales, que se expresa en células endoteliales en respuesta a citoquinas inflamatorias como la interleuquina-1 beta (IL-1 β), y/o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Se ha sugerido que niveles aumentados de la

FIGURA 1
Mecanismo inicial de la respuesta inflamatoria de fase aguda



forma soluble de e-S (e-S-s) podrían ser marcadores específicos y precoces de endotelio vascular dañado (22). Por otra parte, la proteína C-reactiva ultra sensible es un marcador endotelial que se activa en presencia de estrés percibido (23). Generalmente hay un aumento en los niveles plasmáticos de PCRus después de una tarea, pero este efecto es aún más evidente en sujetos que refieren mayor desbalance entre el esfuerzo y la recompensa en el lugar de trabajo (24). Se puede inferir que PCRus aumenta como respuesta a la exposición a altos niveles de estrés como en TEPT o depresión (25). También se relaciona con interacciones sociales adversas, menor sentido de coherencia, menores ingresos, posición de menor jerarquía en la estructura laboral y menores niveles educativos (26). Con respecto a las citoquinas, éstas aumentan en situaciones de estrés agudo, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina (IL) 6, y el interferón gamma (IFN- γ), siendo los niveles aún mayores en situaciones de percepción más patente del estrés, o asociación con depresión (27). En circunstancias en que la respuesta de estrés es crónica, la producción de citoquinas es más sensible a la estimulación exógena, con mayores síntomas en sujetos expuestos a niveles de estrés psicológico más elevados (28). En situaciones de estrés psicosocial, el perfil de respuesta de citoquinas es pro-inflamatorio (IL-4, IL-5, IL-6 y TNF- α) y con menores niveles de los factores anti-inflamatorios (IL-10) (29), asociándose con una inversión de las respuestas de Th-1 a Th-2 (IFN- γ y IL-5, respectivamente). La asociación de marcadores inflamatorios y citoquinas parecen estar relacionados con los eventos traumáticos, montando una respuesta inflamatoria en condiciones de mayor estrés, mediada por el polimorfismo del alelo A del TNF- α -308 G/A en casos de agotamiento por estrés sostenido (30). El factor Nuclear- κ B es un factor transcripcional asociado a la respuesta pro-inflamatoria, especialmente en estrés relacional y enfermedades cardio-

vasculares. La respuesta final común a esta intrincada red de eventos parece ser el sistema de complemento y las metaloproteinasas (31). La activación de esta cascada puede ser uno de los mecanismos que explique la exacerbación de la respuesta inflamatoria en situaciones de estrés. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) corresponden a una familia de endopeptidasas dependientes de zinc que degradan componentes de la matriz extracelular (32), siendo su transcripción estimulada por numerosas citoquinas inflamatorias, como interleuquinas 1 y 6, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), CD40 y factor de necrosis tumoral (TNF) (33). Ellas son secretadas como zimógenos (pro-MMP) que son activadas por una variedad de proteinasas. Ellas son inhibidas por inhibidores específicos de metaloproteinasas (TIMP) y por α -2 macroglobulina. La regulación de la actividad de las MMP es importante en el modelaje tisular y en enfermedades inflamatorias. La MMP-9 (también conocida como gelatinasa B) es secretada como un zimógeno de 92 kDa (28), que se activa por acción de la MMP-3 u otras proteinasas. La actividad de MMP-9 puede ser inhibida por la α -2 macroglobulina o por el inhibidor tisular de la metaloproteinasas tipo 1 (TIM-1) que une la pro-MMP-9 así como la enzima activa. La pro-MMP-9 es secretada por monocitos, macrófagos, neutrófilos, keratinocitos, fibroblastos, osteoclastos, condrocitos, células endoteliales y células tumorales. La expresión es regulada por IL-1 β , TGF β 1, PDGF y TNF α . Los substratos de MMP-9 incluyen colágeno tipo I (gelatina), colágenos nativos IV, V, VII, X y XI, fibrinógeno, vitronectina, IL-1 y enactina. MMP-9 participa en la remodelación de la matriz extracelular y, por lo tanto, juegan un papel en los diferentes estadios de la aterosclerosis (34), siendo altamente expresadas en las lesiones ateromatosas particularmente los subtipos de MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -12, -13, y -14 (figura 2). La MMP-9 está involucrada en la progresión de la aterosclerosis, aumento de la actividad migratoria y mayor hiper-

FIGURA 2

Mecanismo de acción de MMP-9

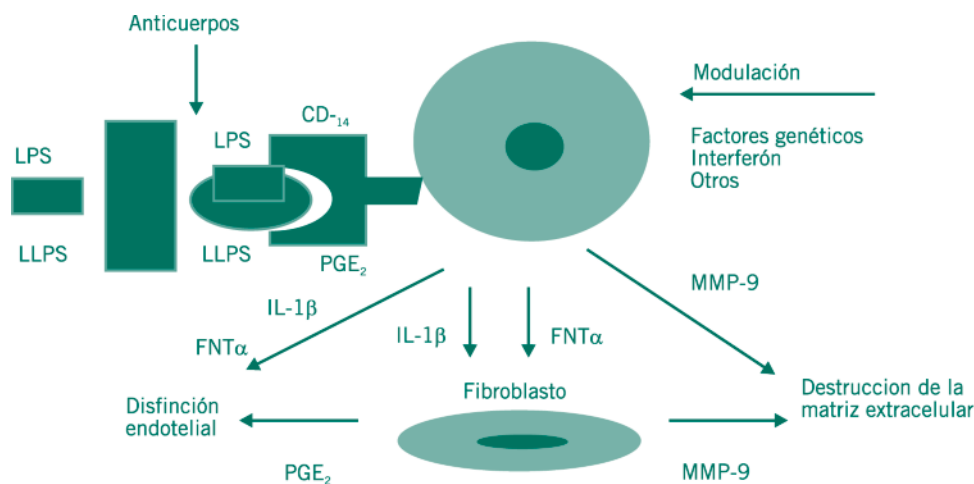


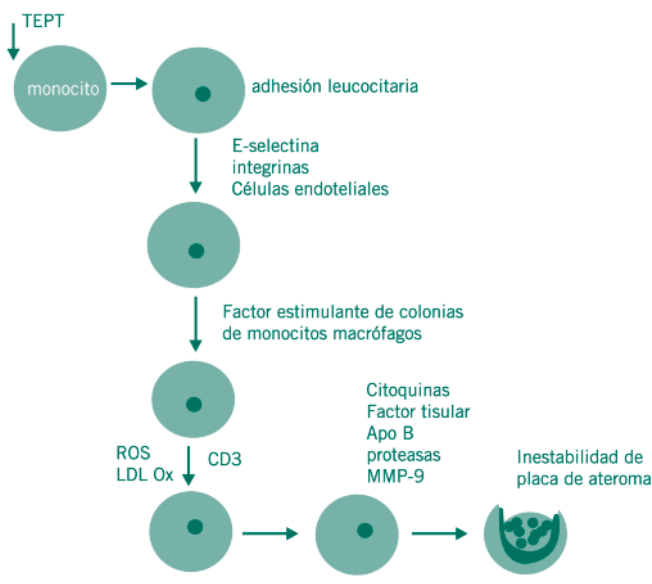
Diagrama esquemático de la activación de monocitos y macrófagos por medio del acople del Ligando de lipopolisacárido (LLPS) al receptor de CD14 con la producción de prostaglandina E2 (PGE₂), interleuquina 1 beta (IL 1 β), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y metaloproteasa-9 (MMP-9). A su vez, esto destruye la reorganización del tejido conectivo y produce disfunción endotelial.

plasia de la íntima (35). Se ha demostrado un aumento de los niveles de metaloproteínasa 9 (MMP-9) en sujetos con angina estable al compararlos con controles sanos, observándose, además, en un estudio prospectivo que pacientes con cardiopatía coronaria que presentaron un evento cardiovascular fatal tenían niveles más elevados de esta (36). Además, la actividad de MMP-9 se incrementa durante los procesos inflamatorios, siendo otro de los componentes de los sistemas adaptativos que correlacionan con los factores psicosociales, independientemente de la intervención de los factores usuales de riesgo como mediadores (37). De este modo, los eventos estresantes modifican la actividad de la enzima, deteriorando el proceso de remodelación de la matriz de tejido conectivo, aumentando la proliferación de miocitos, hiperplasia de la íntima e hipertrofia, con la resultante fibrosis de la matriz extracelular (38) (figura 3).

La aterosclerosis es un factor de riesgo para eventos isquémicos cardiovasculares, asociado con TEPT, en condiciones de respuesta inflamatoria aguda y crónica. LDL oxidada, hiperhomocisteinemia, tabaquismo, estrés, generan en células endoteliales de las arterias coronarias y de otros sitios como carótidas y cerebro, la expresión de moléculas de adhesión, que permiten a los monocitos adherirse al endotelio. Los quimioattractores como proteína quimioattractora de monocitos-1 (MCP-1) dirigen a los monocitos a través del endotelio y de la íntima arterial. Una vez ubicados allí, se diferencian hacia macrófagos como respuesta a agentes locales como factor estimulante de colonias. Las LDL se oxidan a LDLox. Los macrófagos aumentan la expresión de los receptores de *scavengers* como CD36, SR-A y SR-B. Estos receptores luego ligan a partículas LDLox específicas como ésteres de colesterol que se acumulan en vesículas citoplásmicas, resultando en macrófagos cargados de lípidos (*foam-cells*). Éstas últimas producen radicales libres que propagan la oxidación de LDL, y secretan citoquinas y metaloproteasas de matriz (MMPs), que degradan la cápsula fibrosa rodeando la placa,

FIGURA 3

Proceso de formación de placa de ateroma



terminando en la ruptura y formación de coágulo de sangre. Si se desprende de la placa el flujo arterial puede transportarlo al cerebro produciendo embolias o *strokes* isquémicos. Con respecto a DMLA (dimetil arginina asimétrica - NG, NG-Dimetil-L arginina), es un análogo de la L-arginina que se encuentra en la circulación como un producto de la degradación proteínas metiladas (39). Los grupos metilos se derivan de la S-adenosil-metionina, con la participación de las enzimas metil-transferasa de arginina tipo 1 y 2 (MTA1, MTA2). La MTA-1 cataliza la formación de NG-mono-metil-L-arginina (MMLA) y NG, NG-dimetil-L-arginina (DMLA), mientras que MTA-2 es un metilador de proteínas que liberan NG, N'G-dimetil-L-arginina (DMLA simétrica - DMLAS) y MMLA (40). Los residuos de arginina metilados asimétricamente (MMLA y DMLA), pero no los metilados simétricamente, son inhibidores competitivos de la sintetasa de óxido nítrico. La liberación de DMLA a partir de las células endoteliales está aumentada en presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) nativas u oxidadas, posiblemente mediada por la regulación en alza de las metil-transferasas dependientes de S-adenosil-metionina (41), y éstas últimas, a su vez, activan citoquinas pro-inflamatorias como el factor Nuclear κ en el endotelio (42) (figura 4).

El óxido nítrico (ON) es una de las principales sustancias vasodilatadoras derivadas de endotelio, que participa en la homeostasis endotelial. Se sintetiza a partir de la L-arginina por la acción de la sintetasa del óxido nítrico (SON), de la que se han descrito diferentes isoformas: SON tipo I (cerebral), SON tipo II (endotelial), y la SON tipos III y IV (macrófagos), o "inducible", puesto que sólo se produce cuando los macrófagos ejercen un papel citotóxico tras procesos agudos como la sepsis. Es el vasodilatador endógeno más potente y difunde desde el endotelio al músculo liso vascular, aumentando la producción de GMP cíclico, lo que produce vasodilatación (43). Se ha reportado que bajos niveles de ON se asocian con deterioro de la función endotelial (44). Los niveles elevados de DMA inhiben la síntesis de ON y en consecuencia deterioran la función endotelial, promoviendo fenómenos de ateromatosis. Los altos índices de DMA se encuentran en personas con hipercolesterolemia, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, diabetes e insuficiencia renal crónica (45). Estudios recientes indican que ADMA es un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo predictor de eventos cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular de cualquier causa en sujetos con enfermedad coronaria, independientemente de los factores de riesgo habituales como edad avanzada, hipercolesterolemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, diabetes, resistencia a la insulina, hiperhomocisteinemia y falla renal (40).

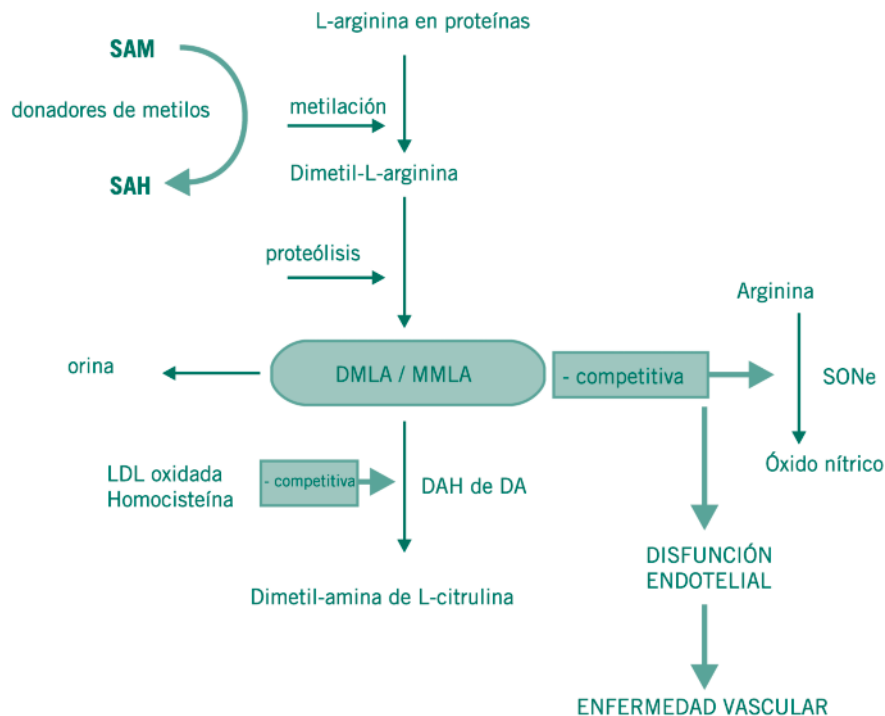
Por otra parte, se conoce que la disfunción endotelial asociada a la alteración de ON, como principal sustancia vasodilatadora, compromete la vasodilatación mediada por flujo (VMF). Esta es una prueba no invasiva que emplea ecodoppler y constituye una de las mediciones más utilizadas para evaluar la función endotelial mediante la detección de

la capacidad del endotelio para liberar ON (46). Con respecto a los marcadores plasmáticos de lesión endotelial relacionados con la coagulación y la fibrinólisis se destacan: la trombomodulina, factor inhibidor de la activación tisular (TFPI), factor von Willebrand (fvW), t-PA, PAI-1 y factor VII. La trombomodulina (TM) es una glicoproteína integral de la membrana de las células endoteliales que se considera un marcador de lesión endotelial puesto que en condiciones normales no se secreta. Se libera tras incubación con homocisteína y productos avanzados de glicación (47). Activa la proteína C que inactiva los factores VIIIa y Va, inhibiendo la formación de fibrina. Se eleva en collagenopatías, microangiopatía, preeclampsia, vasculitis, sepsis, rechazo de trasplante y aterosclerosis y está poco asociada a edad e IMC (48). Aunque TM es marcador de daño endotelial y es un paso inicial en la arteriosclerosis, los estudios muestran resultados discordantes, aunque TM sería marcador de riesgo independiente de cuadros agudos coronarios o un marcador de riesgo de nuevos eventos en pacientes que ya han sufrido un infarto (49). El factor inhibidor de la activación tisular (TFPI) es una proteasa de 42 kDa de peso molecular compuesta por 276 aminoácidos, sintetizada en endotelio (50-80%) plasma (10-50%) y plaquetas. Casi todo el TFPI circulante se une a lipoproteínas (90%) mientras que la fracción libre constituye 5%. Inhibe la coagulación inducida por

el factor tisular, y es predictor de enfermedad cardiovascular. El factor von Willebrand (fvW) es una glicoproteína sintetizada en endotelio vascular y es almacenada en plaquetas, es marcador de lesión endotelial en enfermedades que cursan con daño vascular, como vasculitis, insuficiencia renal crónica y respiratoria e hipertensión arterial, enfermedad coronaria, vascular periférica y cerebral. Las investigaciones tienen resultados confusos, algunas sin relación entre niveles altos de fvW y mortalidad cardiovascular mientras otras encuentran tal relación (RR 3,0; 95% IC 1,2- 7,9) (50). El activador tisular del plasminógeno (t-PA) transforma al plasminógeno en plasmina, que degrada la fibrina. El PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1) es el inhibidor específico de t-PA. El incremento de PAI-1 facilita la aterotrombosis y se sintetiza en endotelio, hepatocitos, plaquetas, monocitos, células musculares lisas y tejido adiposo. Los niveles elevados de PAI-1 predicen recurrencia de IAM

FIGURA 4

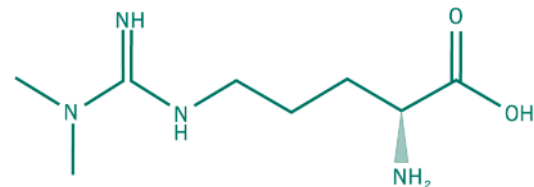
Metabolismo de la DMLA



Vías metabólicas de síntesis y metabolismo de la DMLA. La metilación de residuos de arginina dentro de los péptidos ocurre a través de la N-metil-transferasa de arginina (NMTA-1). La S-adenosil-metionina es el donante de metilos (SAM) y cambia a S-adenosil-homocisteína (SAH). La ruptura de proteínas conduce a la generación de DMLA y N-Monometil-L-Arginina (MMLA) dentro de las células, y se puede detectar en la circulación. DMLA es un inhibidor de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (SONe) compitiendo con su sustrato L-arginina y deteriorando la producción de óxido nítrico y terminando en disfunción endotelial y aterosclerosis. DMLA se elimina en parte por orina pero principalmente por medio del metabolismo por la enzima Dimetil-amino-hidrolasa de Dimetil-arginina (DAH de DA) hacia citrulina y dimetil-amina.

FIGURA 5

Estructura química de la DMLA



en sujetos con IAM previo antes de los 45 años. Niveles altos de t-PA predicen isquemia y mortalidad coronaria. El t-PA tiene menor variabilidad intra-individual que PAI-1. El factor VII forma un complejo con factor tisular de la placa de ateroma y se asocia prospectivamente con episodios agudos de enfermedad coronaria.

Objetivos

Detectar una asociación significativa entre el TEPT y sus variantes sintomáticas por un lado, y las alteraciones en a) la función endotelial mediada por PCRus, e-Selectina, s-ICAM-1, v-CAM-1, b) las funciones de coagulación y fibrinolítica de los sistemas hemostáticos sanguíneos (tPI, PAI-1, fvW), c) la función vasodilatadora mediada por DMLA y el volumen mediado por flujo de la arteria braquial como índice de función endotelial, y d) la formación y reorganización de la placa de ateroma a través de MMP-9. De ser significativas, estas asociaciones apuntan a un compromiso temprano de la función endotelial, precursores precoces de la aterogénesis, en el contexto del TEPT.

Métodos

Controles clínicos

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la *American Heart Association* (51), la presión arterial se tomó con un esfigmomanómetro de mercurio después de cinco minutos de reposo, en dos oportunidades espaciadas por cinco minutos cada toma, con el paciente sentado y en el brazo derecho. El peso se determinó con una balanza en bipedestación, aproximando el valor obtenido al 0,1 kg más cercano. La talla se obtuvo utilizando una cinta métrica con el paciente recto en bipedestación contra la pared. El perímetro de la cintura que fue usado para determinar obesidad central se midió en dos ocasiones en posición de pie con los brazos a los lados, con una cinta métrica estandarizada adherida a un peso que ejerce una fuerza de 750 g aplicada de manera horizontal en un punto medio entre la cresta ilíaca y el reborde costal inferior, el resultado se aproximó al 0,1 cm más cercano. El índice de masa corporal se obtuvo dividiendo el peso por la talla al cuadrado (kg/m²).

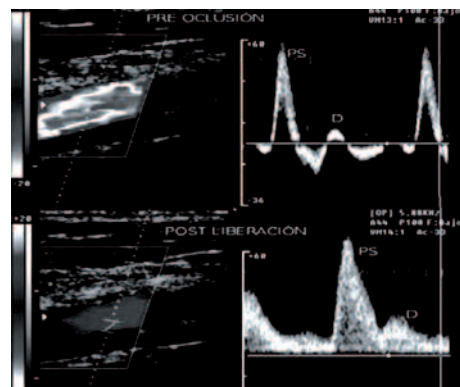
Vasodilatación mediada por flujo

La determinación de VMF es una técnica reproducible y de alta precisión, con un coeficiente de correlación de Lin de 0,88) (variabilidad inter-observador = 0,30%, límites de concordancia = -4,48 a 3,87) (52). La VMF de la arteria braquial se realizó según las recomendaciones del *International Brachial Artery Reactivity Task Force* (53). Todas las mediciones se realizaron en un cuarto con temperatura controlada (24° C) entre las 7 y 10 de la mañana, con un periodo de ayuno de por lo menos 10 horas por parte de los participantes. Se realizó el estudio con los participantes en posición supina, en reposo, con el brazo izquierdo inmovilizado confortablemente en posición extendida para permitir la visualización de la arteria braquial. El diámetro de la arteria braquial y la

velocidad del flujo sanguíneo se obtuvieron utilizando un sistema de ultrasonido en modo B con un transductor lineal de 7.5 MHz y 50mm (HLS-475, equipo Honda HS-2000, Japón) localizado entre 4 a 10 cm por encima de la fosa antecubital. Se obtuvo una medición del diámetro de la arteria braquial, así como de la velocidad de flujo sanguíneo basal mediante *doppler* pulsátil a un ángulo de 70° en relación con la arteria. Posteriormente, un esfigmomanómetro localizado en la parte proximal del brazo se insufló hasta una presión de 300 mmHg durante un periodo de cinco minutos para inducir hiperemia reactiva. Durante el procedimiento se marcó el sitio de posición del transductor, el cual fue cuidadosamente mantenido en la misma posición. La insuflación causa una hiperemia reactiva, la cual a su vez, produce un estrés de dragado o cizallamiento (*shear stress*) que induce al endotelio para liberar ON, el cual es responsable de la vasodilatación. El VMF refleja la vasodilatación dependiente del endotelio. Luego, el esfigmomanómetro se desinfló y se grabó la señal durante los 15 segundos siguientes para calcular la hiperemia reactiva. La medición del diámetro de la arteria braquial poshiperemia se realizó un minuto después de desinflado el esfigmomanómetro. Los diámetros obtenidos fueron medidos desde la interfase lumen-íntima anterior a la posterior durante tres ciclos cardíacos. Las mediciones fueron efectuadas al final de la diástole, coincidiendo con la onda R en el registro electrocardiográfico simultáneo. La VMF fue calculada como el porcentaje de cambio en el diámetro de la arteria poshiperemia comparado con el estado basal, mediante la siguiente fórmula: (diámetro poshiperemia-diámetro basal / diámetro basal x 100). El flujo de la arteria se calculó para cada estudio multiplicando la integral tiempo – velocidad (corregida para el ángulo) por la frecuencia cardíaca y el área del vaso. La velocidad de flujo fue obtenida del centro del vaso. La hiperemia reactiva se calculó de la siguiente manera: [(flujo sanguíneo 15 segundos después de desinflado el esfigmomanómetro-flujo sanguíneo en reposo) / flujo sanguíneo en reposo] x 100. Las imágenes obtenidas fueron grabadas para su lectura posterior y evaluadas por dos evaluadores independientes y ciegos al

FIGURA 6

Flujo de la arteria braquial previa y posterior a la oclusión



Los cambios en el pico sistólico (PS) y diastólico (D) de velocidad son consecuencia de la disminución de la resistencia vascular distal e hiperemia reactiva resultante.

estado de los sujetos. Se encontró un coeficiente de correlación de 0,85 para estas lecturas y se utilizó el promedio de las dos observaciones para los análisis posteriores (figura 6).

Determinaciones bioquímicas

Al ingreso al estudio, se extrajo a cada sujeto una muestra de 10 cc de sangre venosa antecubital en ayunas, entre las 8 y las 9 de la mañana y con un periodo previo de ayuno de 12 h. Las muestras fueron colocadas en tubos conteniendo citrato de sodio al 3,8% y luego centrifugadas a 2.000 x g durante 20 min a 4° C. Posteriormente, se separaron en plasma, suero y *buffy coat*, y almacenadas a -80° C. Luego, una alícuota fue procesada para determinación de glicemia y perfil lipídico mediante método enzimático colorimétrico (BTS-330® BioSystems; Barcelona, España). Otra alícuota de sangre se usó para determinación de hematocrito, hemoglobina, plaquetas y conteo leucocitario (*Baker System 9120 AX, Biochem Immunosystem, USA*). También se analizaron las muestras almacenadas para determinar las concentraciones de PCRus e interleuquina-6 (IL6) (*Immulate 1000®, DCP, Los Ángeles, CA*). Las concentraciones plasmáticas de DMLA y L-arginina fueron determinadas por cromatografía líquida de alta precisión (HPLC, Varian Star). La sensibilidad del ensayo fue de 0,41 ng/ml, con un rango de valores de 9,88–61,55 ng/ml y las variabilidades intra-analítica e inter-analítica fueron del 3,1 y del 9,4 %. La MMP-9 y el TIM-1 se cuantificaron empleando una técnica de ELISA en fase sólida (*R & D Systems, Inc., Minneapolis, EE.UU.*). Estándares y muestras se colocaron dentro de microplacas cubiertas con anticuerpos monoclonales específicos. Se cuantificó en una placa la MMP-9 total (MMP-9 activa más pro-MMP-9) y en otra el TIM-1 siguiendo las especificaciones de la casa comercial. Se emplearon varios controles intra e inter ensayo resultado las diferencia entre lecturas inferior al 20 %. Las concentraciones de s-ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular soluble-1) se determinaron mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA, *Parameter Human s-ICAM-1 Immunoassay; R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos*). La sensibilidad del ensayo fue de 0,35 ng/ml, con un rango de valores de 2,73–49,55 ng/ml y las variabilidades intra-analítica e inter-analítica fueron del 4,8 y del 10,1 %. El s-VCAM-1 (molécula de adhesión vascular soluble 1) se midió por ELISA usando un anticuerpo monoclonal específico para s-VCAM-1 (*Quantikine Human s-VCAM-1 Immunoassay; R&D Systems, Minneapolis, MN EE.UU.*). El límite inferior de detección fue de 0,17–1,26 ng/ml con un rango de 0–200 ng/ml. Los coeficientes de variación intra-ensayo oscilaron entre 2,3–3,6 % y los coeficientes de variación inter-ensayo fueron de 5,5–7,8 %. La e-Selectina soluble se midió usando un panel enzimático cuantitativo de alta sensibilidad (*Parameter Human sE-Selectin Immunoassay; R&D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.*). El nivel mínimo detectable de e-Selectina fue <0,1 ng/ml y el rango del ensayo fue de 0,47–10,52 mg/ml. Los coeficientes de variación intra-ensayos oscilaron entre 4,7–5,0 % y 5,7–8,8 %,

respectivamente. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 inmunológico (PAI-1i, valor normal: 4–43 ng/ml) se determinó por técnica ELISA (*Actibind®, Chemotecnica Inc.*) en plasma. Basada en inmovilización de la fracción activa de t-PA a probetas con un anticuerpo monoclonal. El ensayo diferencia entre la forma activa de PAI-1 sin interferencia con PAI-2 (5 U/mL) y PAI-3 (5,5 µg/mL). El ensayo está estandarizado con estándares internacionales 87/512. El activador tisular del plasminógeno inmunológico (t-PAi, valor normal 1–12 ng/ml, rango de 0 a 30 ng/ml) se determinó por técnica de ELISA (*Imubind®, American Diagnostica Inc.*) con coeficientes de variación intra-ensayo CV < 5% y variación inter-ensayo CV < 8,3%. El factor de von Willebrand se determinó con un método ELISA con detección turbidimétrica (*Abnova Corporation Inc., USA*), con coeficiente de variación intra-ensayo de 4,90% y coeficiente de variación inter-ensayo de 7,60%, rango de calibración de 2,5 a 80 mU/ml y límite de detección de 1 mU/ml. Las muestras de pacientes y controles se distribuyeron aleatoriamente en diferentes frascos y ensayos para prevenir errores sistemáticos de medición. Para la evaluación del TEPT se utilizó la escala de gravedad de síntomas del trastorno por estrés post-traumático (54). Esta escala consta de 17 ítems basados en los criterios diagnósticos del DSM IV y sirve para evaluar los síntomas de este cuadro clínico en víctimas de sucesos traumáticos. Los ítems se agrupan en tres dominios: re-experimentación (*cluster A* del DSMIV), evitación (*cluster B*) e hiperactivación (*cluster C*). Los síntomas se valoran en una escala tipo Likert de 0 a 3, según frecuencia e intensidad de los síntomas. Re-experimentación consta de 5 ítems, evitación tiene 7, e hiperactivación tiene 5. Cuenta, además, con una sub-escala complementaria de manifestaciones somáticas de la ansiedad con la misma estructura que se compone de 13 ítems (rango: 0 a 39) y puede ayudar a diferenciar entre distintos tipos de víctimas y a orientar en la elección de estrategias terapéuticas. El coeficiente de fiabilidad test-retest es de 0,89 y el coeficiente alfa de 0,90. Se requiere la presencia de al menos 1 síntoma de re-experimentación, 3 de evitación y 2 de hiperactivación para cumplir los criterios de TEPT. Por otra parte, estos síntomas deben prolongarse más de 1 mes y provocar malestar clínico significativo o un deterioro social laboral o de otras áreas importantes de la vida cotidiana de la persona. La validez de contenido de esta escala, que abarca el 100% de los criterios diagnósticos del DSMIV, puede considerarse totalmente satisfactoria. La *Trauma Symptom Checklist* (55) se usó para valorar la ansiedad y la depresión, ya que con frecuencia se encuentra ésta última como comorbilidad en personas con TEPT. Las propiedades psicométricas son satisfactorias con un índice α de Cronbach de 0,86 para escalas de ansiedad y depresión. Ambas escalas contienen 9 ítems respectivamente cuya respuesta se valora en una escala Likert de 4 puntos desde 0 (nunca) hasta 3 (muy a menudo) arrojando un resultado global de 0 a 27.

Sujetos

Se seleccionaron 30 pacientes de un servicio de consulta externa de psiquiatría y taller de día, con diagnóstico de TEPT que cumplieran con los criterios del DSM-IV para el diagnóstico, y un grupo de control de 30 sujetos apareados por edad y sexo y sin patología psiquiátrica, reclutados a partir de la consulta espontánea de un servicio de kinesioterapia y rehabilitación del mismo centro sanitario. El tamaño muestral se calculó para un coeficiente de correlación de Pearson entre muestras de 0,8 con un poder $(1-\beta)$ de 99%, una probabilidad de error tipo I α de dos lados = 0,01 y un tamaño de efecto de 0,7 para un valor de f de 0,35 (56). Dentro de los eventos traumáticos desencadenantes de TEPT el más frecuente fue haber sufrido un accidente. También se encontraron referencias a accidentes entre los controles pero en éstos, los mismos no conducían al desarrollo de la enfermedad. Tanto los pacientes como los controles no evidenciaron problemas de salud importantes como para ser excluidos del estudio, para lo cual se los sometió a una evaluación clínica completa por dos clínicos ajenos al estudio. Los criterios de exclusión fueron historia de enfermedades cardíacas, hepáticas, renales o sistémicas, accidentes o cirugías mayores en el mes anterior al estudio, infecciones respiratorias, urinarias o gastrointestinales, así como fiebre en la semana anterior; tromboembolismo pulmonar o uso de anticoagulantes orales dentro de los últimos 3 meses; consumo de aspirinas en los últimos 10 días, embarazo o terapia hormonal. Dado que los antidepresivos pueden modificar los niveles de marcadores endoteliales, a los pacientes medicados con estos últimos se los sometió a un período de lavado (*wash-out*) de 1 mes⁴⁴. Para la exclusión de trastornos psiquiátricos en controles se utilizó el M.I.N.I 5,0 (57). Todos los participantes dieron su consentimiento informado. Se evaluaron factores de riesgo cardiovascular y de estilo de vida como correlatos potenciales de marcadores endoteliales. Para la evaluación se les requirió a los sujetos información sobre tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, niveles de glicemia o historia de diabetes, dislipidemia. Se calculó el índice de masa corporal como la razón entre peso en kg. y altura en metros cuadrados. Se consideró la hipertensión con valores de presión sistólica (PS) >140 mm hg, y/o presión diastólica (PD) > 90 mm hg calculada como el promedio de 3 mediciones con esfigmomanómetro con el sujeto en posición sedente. También se requirió información sobre hábitos de ejercicio, consumo de alcohol o café.

Análisis estadísticos

Se usó el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, IL EE-UU) para los análisis. El nivel de significación se fijó en $p \leq 0,05$, y todos los test fueron de dos colas. Para evitar sesgos por distribución no normal, se normalizaron los valores por transformación z antes de someterlos a análisis estadístico. Mediante este procedimiento se reemplazó cada valor original por su valor de rango z y se ajustaron las distancias escalares entre rangos para una distribución normal. Los

pacientes y controles se compararon usando un diseño de caso-control apareados mediante t -test de dos colas para variables continuas y Wilcoxon *signed rank tests* para variables categoriales. La asociación entre variables se estimó mediante análisis de correlación de Pearson. Se utilizó un análisis de regresión logística para determinar si la relación entre estado de enfermedad TEPT (1 = TEPT, 0 = control) y niveles plasmáticos de marcadores endoteliales sería afectada por ajuste de co-variantes que se asocian significativamente con marcadores endoteliales en análisis de correlación. Para identificar *clusters* de síntomas de TEPT asociados significativamente con marcadores endoteliales con y sin ajuste para co-variantes de marcadores endoteliales se usó análisis de regresión lineal jerárquica para muestra de pacientes y controles por separado y en forma conjunta. También se determinó la significación de la diferencia para pacientes y controles en los coeficientes de correlación entre escala de TEPT y marcadores endoteliales, con y sin ajuste para co-variantes. Los datos descriptivos están expresados como promedio \pm DE. Se usó el test de Shapiro-Wilk para valorar la normalidad de los datos continuos. Para las comparaciones entre los dos grupos, se evaluaron las diferencias entre variables continuas de distribución normal con la prueba t de Student y para aquellas de distribución anormal con la prueba de Wilcoxon rank-sum. La prueba de Chi-square y la prueba exacta de Fischer (para frecuencias menores de cinco) fueron utilizadas para analizar diferencias entre variables categóricas. Se consideró una diferencia significativa cuando se obtuvo una $p < 0,05$. Para el análisis de los datos del VMF se utilizó análisis de varianza de una vía cuando se compararon ambos grupos.

Resultados

No hubo diferencias significativas en los datos demográficos y clínicos entre pacientes y controles (tabla 1).

No hubo historia significativa de enfermedades sistémicas, renales, hepáticas o cardíacas. El tiempo promedio entre el evento traumático y el desarrollo del TEPT fue de 18 ± 15 (rango de 9–37) meses. Los pacientes con TEPT tuvieron mayores niveles de síntomas, además de ansiedad y depresión que los controles (tabla 2).

En todos los sujetos, PCRus, DMLA, s-ICAM, v-ICAM y e-Selectina correlacionaron con síntomas de ansiedad ($r = 0,56; 0,59; 0,67; 0,76; 0,66$ respectivamente; $p < 0,001$) y depresión ($0,58; 0,61; 0,62; 0,54; 0,61$ respectivamente; $p < 0,006$). Escalas de ansiedad y depresión estuvieron altamente correlacionadas entre sí ($r = 0,75, p < 0,001$). El tiempo entre el momento del evento traumático y el inicio de los síntomas no se asoció significativamente con los marcadores endoteliales y de proceso inflamatorio de fase aguda en los pacientes ($p < 0,47$). Los marcadores de disfunción endotelial alcanzaron valores más altos en TEPT con un efecto de tamaño importante (d de Cohen = 0,81); los valores más altos de s-ICAM en pacientes vs. controles mostraron un efecto de tamaño moderado ($d = 0,65$) igual que e-Selectina (d de Cohen = 0,54). PCRus alcanzó un efecto de tamaño

muy alto con relación a controles (d de Cohen = 0,89). En cambio, no hubo diferencias entre pacientes y controles en los valores de MMP-9 y TIM-1 ($F(df=21) = 11,3; p < 0,12$) (tabla 3).

El ajuste para PCRus, DMLA, L-Arginina, s-ICAM, v-ICAM, e-Selectina, MMP-9, TIM-1, agfvW y tPA por edad y ejercicios no mostró diferencias significativas entre grupos, excepto para s-ICAM-1, DMLA y v-CAM-1. En general, los síntomas de TEPT se asocian con los marcadores en los pacientes con

diagnóstico de TEPT, especialmente hiperactivación y evitación, pero no en los controles (tabla 4).

Sin embargo, aunque se mantienen las pendientes, estadísticamente las significaciones de las asociaciones disminuyen cuando se corrigen los datos para co-variantes como edad y actividad física. La relación entre PCRus, DMLA, L-Arginina, s-ICAM, v-ICAM, e-Selectina, MMP-9, fvW, tPA, TIM-1 y los síntomas de TEPT re-experimentación, evitación e hiperactivación, así como los totales en controles y pacientes grafica-

TABLA 1

Datos demográficos y clínicos de pacientes con EPT y controles

	TEPT	CONTROLES	P
GÉNERO	M/F (15/15)	M/F (15/15)	1,00
EDAD	43,3±7,9	44,1±6,4	0,834
IMC (Kg/m ²)	23,1±4,1	22,9±2,8	0,821
PAS (mmHg)	123,3±2,5	133,5±2,2	0,836
PAD (mmHg)	73,1±3,4	72,7±5,1	0,763
FC (lpm)	67,8±3,9	67,1±1,4	0,588
TABQUISMO (s/n)	17/13	16/14	0,833
DIABETES (s/n)	2/28	3/27	0,722
DISLIPIDEMIA (s/n)	4/26	1/29	0,725
EJERCICIO (s/n)	19/11	21/9	0,677
ALCOHOL (s/n)	11/19	8/22	0,528
HEMOGLOBINA (gr/dl)	16,46 ± 0,78	15,32±0,26	0,533
HEMATOCRITO (%)	48,43 ± 2,36	49,12 ± 1,47	0,836
LEUCOCITOS (X10 ⁹ /L)	6,8 ± 4,3	5,1 ± 2,6	0,429
GLICEMIA (mmol/l)	3,9±1,9	3,3±1,2	0,711
COLESTEROL TOTAL (mmol/l)	4,3±2,3	4,1±1,0	0,858
HDL-COLESTEROL (mmol/l)	1,3±0,9	0,9±0,3	0,790
TRIGLICÉRIDOS (mmol/l)	0,31±0,1	0,27±0,2	0,834

Datos expresados como promedio±DE. FC=frecuencia cardíaca, PAS=presión sistólica, PAD=presión diastólica.

TABLA 2

Síntomas en TEPT y controles

	TEPT (n=30)	CONTROLES (n=30)	P
RE-EXPERIMENTACIÓN	13,2±1,4	3,1±0,4	< 0,001
EVITACIÓN	16,4±3,4	9,2±0,5	<0,001
HIPERACTIVACIÓN	10,2±2,6	4,1±1,0	<0,001
TSC:			
ANSIEDAD	23,2±3,1	4,4±0,5	<0,001
DEPRESIÓN	18,5±2,9	5,7±1,1	<0,001

Los análisis utilizaron test t de dos colas para casos-control apareados.

TABLA 3

Marcadores de disfunción endotelial, reactantes de fase aguda e inhibidores de ON en TEPT y controles

	TEPT	CONTROLES	P
PCRus (mg/L)	4,8±1,5	1,3±0,7	< 0,001
IL 6 (pg/dl)	2,06±0,55	1,64±0,28	<0,01
DMLA (mmol/l)	0,55±3,3	0,67±2,9	<0,01
Arginina (mmol/l)	61,3±7,9	68,1±8,3	<0,01
s-ICAM-1 (µg/l)	257,3±34,5	122,3±21,3	<0,01
v-CAM-1 (µg/l)	557,3±56,2	166,3±24,9	<0,001
E-selectina (µg/l)	52,5±14,4	27,7±11,0	<0,01
agfvW (%)	110±23,4	86,3±12,8	<0,01
tPA (ng/ml)	19,3±3,4	10,1±2,8	<0,01
MMP-9 (ng/ml)	121,2±46,2	117,7±41,3	<0,23
TIM-1 (ng/ml)	119,3±26,7	114,6±25,3	<0,16

PCRus= proteína C reactiva ultrasensible, IL 6= interleuquina 6, DMLA= dimetil-arginina asimétrica, s-ICAM= molécula de adhesión intercelular soluble, v-CAM-1= molécula de adhesión intercelular vascular, agfvW= antígeno del factor de von Willebrandt, tPA= activador tisular del plasminógeno, TIM-1= inhibidor tisular de la metaloproteinasas tipo 1, MMP-9= metaloproteinasas tipo 9

dos como datos transformados (z), permiten observar la asociación significativa entre la intensidad de síntomas en TEPT y las concentraciones de los marcadores de disfunción endotelial (figuras 7, 8, 9 y 10).

En el estudio de vasodilatación mediada por flujo se encontró una diferencia del diámetro basal de la arteria braquial entre TEPT y controles no significativa ($p < 0,23$), mientras que el flujo basal y la vasodilatación mediada por flujo (VMF)

TABLA 4

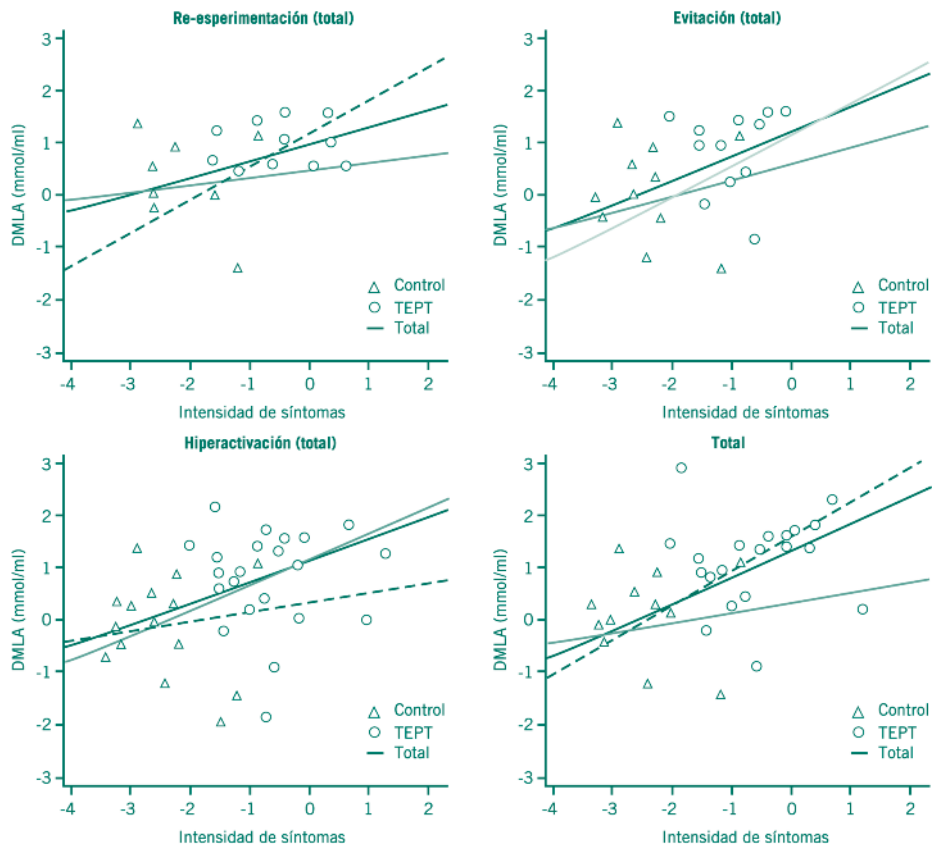
Modelo de regresión para marcadores endoteliales

Síntomas	Modelo 1			Modelo 2		
	Total (F1,58)	TEPT (F1,29)	Control (F1,29)	Total (F2,57)	TEPT (2, 28)	Control (F2,28)
E-selectina						
Re-experimentación	0,56	0,61*	0,22	0,51	0,55	0,21
Evitación	0,67**	0,72**	0,32	0,56*	0,62*	0,33
Hiperactivación	0,77***	0,83***	0,31	0,58**	0,65***	0,31
Total	0,69**	0,78**	0,27	0,52*	0,60*	0,27
PCRus						
Re-experimentación	0,53	0,51*	0,21	0,49	0,50	0,19
Evitación	0,62**	0,70**	0,31	0,53*	0,63*	0,27
Hiperactivación	0,72***	0,73***	0,28	0,55**	0,67**	0,21
Total	0,61**	0,68**	0,25	0,54*	0,66*	0,23
DMLA						
Re-experimentación	0,46	0,53*	0,12	0,45	0,65*	0,22
Evitación	0,57*	0,59*	0,16	0,81***	0,77**	0,24
Hiperactivación	0,59*	0,57*	0,22	0,75***	0,69**	0,26
Total	0,61*	0,54**	0,17	0,83***	0,77***	0,24
L-arginina						
Re-experimentación	0,33	0,45*	0,12	0,36	0,40	0,12
Evitación	0,47*	0,49*	0,11	0,41	0,41*	0,14
Hiperactivación	0,51*	0,57*	0,13	0,45*	0,52**	0,16
Total	0,41*	0,44*	0,14	0,43*	0,50*	0,14
s-ICAM						
Re-experimentación	0,34	0,35	0,21	0,32	0,60**	0,10
Evitación	0,51*	0,39	0,22	0,44	0,71**	0,08
Hiperactivación	0,55**	0,67*	0,33	0,48*	0,72**	0,11
Total	0,41	0,44	0,38	0,45*	0,87***	0,12
v-CAM-1						
Re-experimentación	0,44	0,35	0,11	0,52	0,58*	0,17
Evitación	0,58*	0,59*	0,32	0,74***	0,71**	0,18
Hiperactivación	0,67**	0,65*	0,33	0,79***	0,72***	0,21
Total	0,61**	0,60*	0,28	0,67**	0,59**	0,22
MMP-9						
Re-experimentación	0,34	0,35	0,21	0,32	0,30	0,20
Evitación	0,21	0,39	0,22	0,24	0,31	0,18
Hiperactivación	0,25	0,37	0,33	0,38	0,22	0,21
Total	0,31	0,34	0,31	0,35	0,27	0,23
TIM-1						
Re-experimentación	0,31	0,33	0,17	0,30	0,31	0,12
Evitación	0,22	0,26	0,28	0,24	0,28	0,22
Hiperactivación	0,15	0,31	0,30	0,27	0,29	0,20
Total	0,23	0,24	0,24	0,25	0,30	0,21
agfvW						
Re-experimentación	0,24	0,53	0,20	0,61*	0,65*	0,31
Evitación	0,33	0,64**	0,21	0,76**	0,73**	0,23
Hiperactivación	0,45	0,56*	0,40	0,88***	0,75**	0,35
Total	0,39	0,67**	0,23	0,82***	0,81***	0,33
tPA						
Re-experimentación	0,29	0,57	0,20	0,61*	0,65**	0,30
Evitación	0,39	0,68**	0,19	0,66**	0,63**	0,20
Hiperactivación	0,48	0,55*	0,37	0,68**	0,85***	0,32
Total	0,35	0,65**	0,33	0,72***	0,71**	0,31

Modelo 1: sin ajuste para co-variantes; Modelo 2: ajustado para edad y actividad física. Los niveles de significación son: * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$. Los valores indican coeficientes β (pendientes). Las columnas indican sujetos y *df*.

FIGURA 7

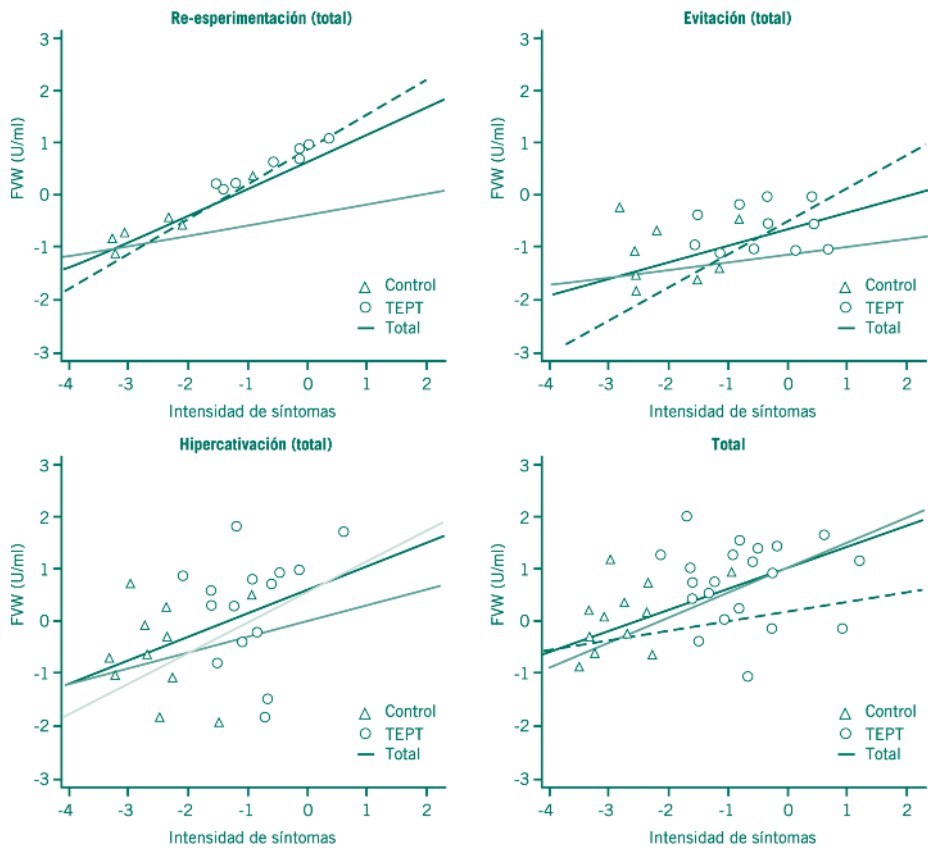
Relación entre DMLA y síntomas de re-experimentación, evitación, hiperactivación en TEPT, controles y totales



Los datos están en valores normalizados Blom.

FIGURA 8

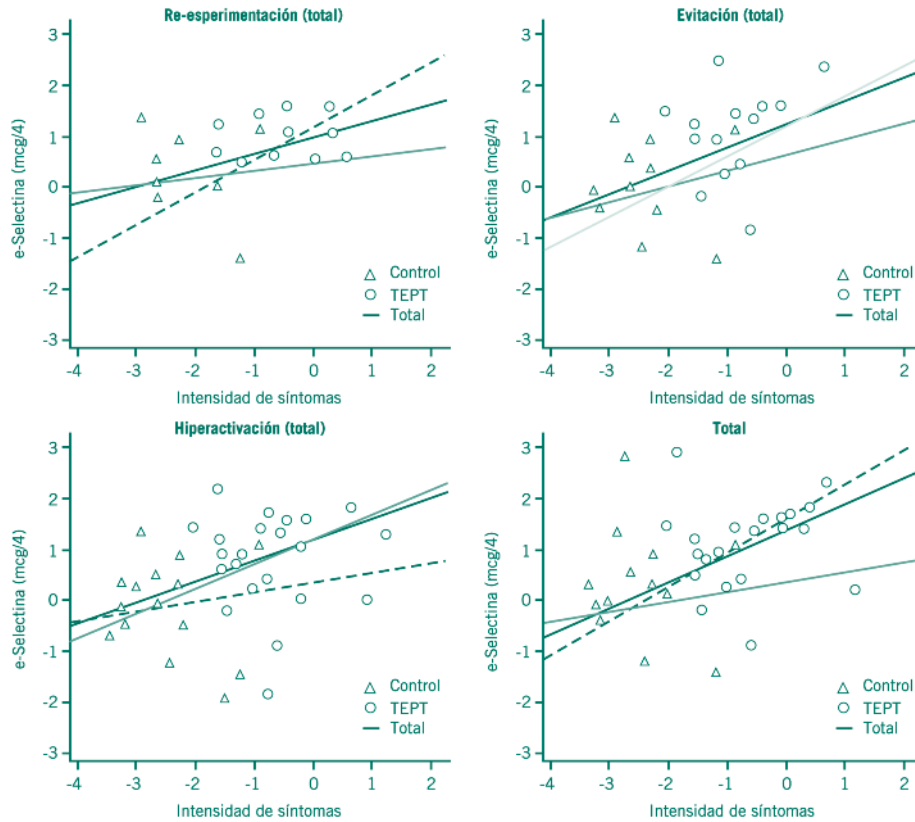
Relación entre fvW y síntomas de re-experimentación, evitación, hiperactivación en TEPT, controles y totales



Los datos están en valores normalizados Blom.

FIGURA 9

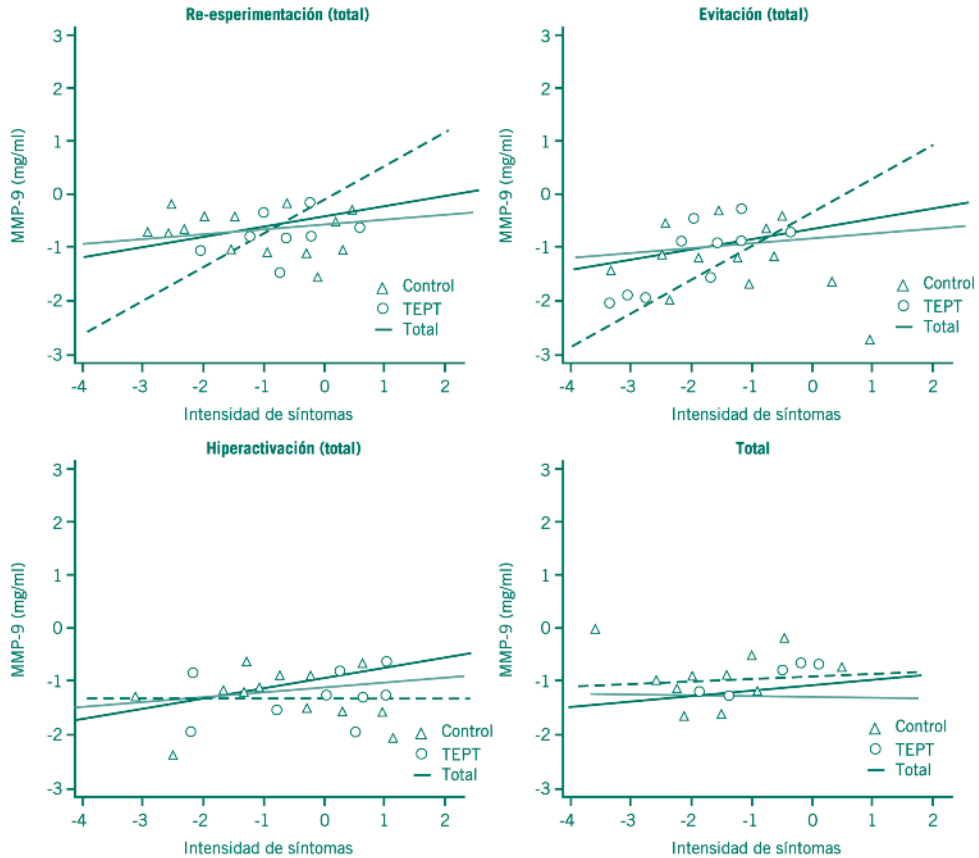
Relación entre E-Selectina y síntomas de re-experimentación, evitación, hiperactivación en TEPT, controles y totales



Los datos están en valores normalizados Blom.

FIGURA 10

Relación entre MMP-9 y síntomas de re-experimentación, evitación, hiperactivación en TEPT, controles y totales



Los datos están en valores normalizados Blom.

TABLA 5

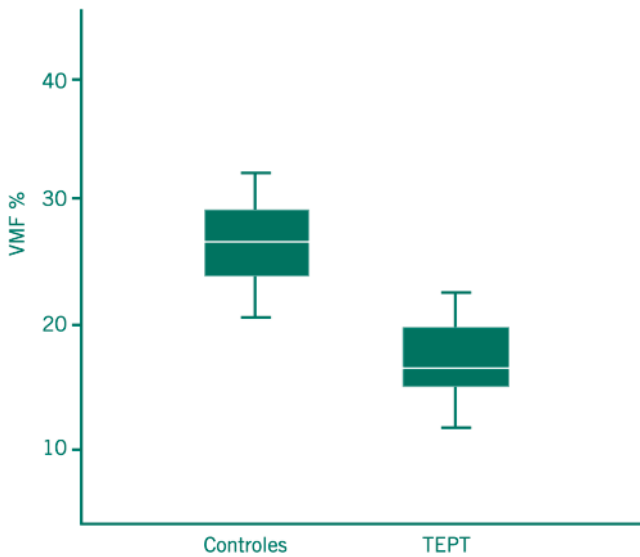
Valores de VMF y demás parámetros hemodinámicos en TEPT y controles

	TEPT (n=30)	CONTROLES (n=30)	P
Diámetro arteria braquial (mm)	2,42±0,23	2,21±0,32	<0,23
Flujo basal (ml/min)	52,1±5,27	76,4±7,29	<0,001
Hiperemia reactiva (%)	87,3±27	112,1±39	<0,011
VMF (%)	22,1±4,17	35,2±5,47	<0,001

Datos expresados como promedio±DE. VMF=vasodilatación mediada por flujo; diferencias entre TEPT y controles medidas por test t de student de dos colas.

FIGURA 11

Vasodilatación mediada por flujo de los participantes del estudio



VMF % = porcentaje de cambio de vasodilatación mediada por flujo

alcanzaron una diferencia significativa ($p < 0,001$). También se observó un incremento en el flujo sanguíneo basal, con una tendencia similar a la del diámetro arterial basal, con diferencia significativa en controles vs. TEPT, mientras que los valores de hiperemia reactiva mostraron una diferencia significativa entre TEPT y controles (tabla 5).

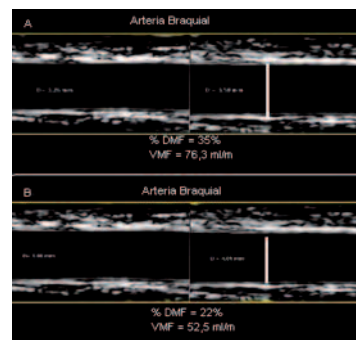
Con respecto a la VMF se obtuvieron mayores valores de porcentaje de cambio entre los controles con respecto a los pacientes con TEPT ($p < 0,001$) (figuras 11 y 12).

Discusión

A partir de los resultados obtenidos, se puede asumir la existencia de una asociación significativa entre disfunción endotelial y el TEPT, en comparación con sujetos control sin TEPT. Los pacientes tuvieron niveles más altos de PCRus, IL-6, e-Selectina, s-ICAM-1, v-CAM-1, fvW, tPA, DMLA, L-Arginina, fvW, tPA, pero no para MMP-9 o TIM-1, aún controlando co-variables, como actividad física y edad, que podrían modificar los valores de endotelinas. También se observó una asociación significativa entre los resultados de depresión y ansiedad y los valores de marcadores endoteliales, lo cual no es sorprendente dada la prevalencia de estos síntomas en el TEPT. No obstante, los síntomas de TEPT hicieron una contribución mayor a los aumentos de marcadores endoteliales que depresión y ansiedad por separado. Los síntomas de evitación e hiperactivación se relacionaron de manera robusta con endotelinas, especialmente

FIGURA 12

Función endotelial



A) Respuesta normal VMF = 76,3 ml/m; B) Respuesta anormal VMF = 52,5 ml/m

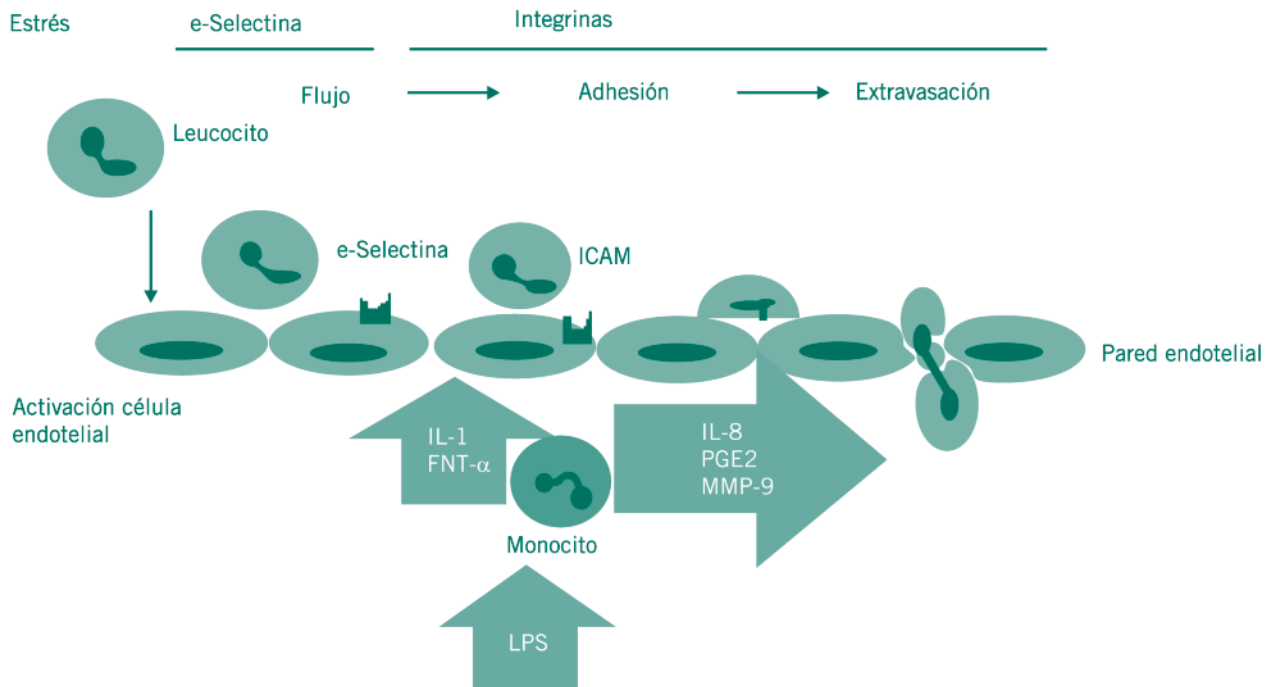
e-Selectina, DMA, fvW y tPA, en comparación con los controles. Estos hallazgos están en concordancia con otros estudios que han encontrado una asociación entre TEPT y signos de IAM, aún después de ajuste para depresión y ansiedad (58). La relación positiva entre TEPT y niveles de s-ICAM-1, e-selectina, v-CAM-1, tPA, DMLA, fvW son robustas independientemente de corregir para edad, lo que sugiere una relación continua entre estas variables aún con síntomas moderados de TEPT, es decir que existe una asociación directa entre intensidad y severidad de síntomas de TEPT y los niveles de marcadores de disfunción endotelial, incluso en el rango de menores niveles de gravedad de síntomas. Parece surgir evidencia a favor de una respuesta aterogénica inflamatoria endotelial continua asociada a niveles crecientes de intensidad de respuestas estresoras en TEPT (59). Los marcadores e-Selectina, s-ICAM-1 y v-CAM-1, fvW, tPA y DMLA estuvieron elevados independientemente del tiempo de desarrollo de síntomas, sugiriendo una base común para los efectos aterogénicos y cardiovasculares entre TEPT agudo y crónico, si bien no se puede deducir del estudio una cadena causal. El objetivo primario del estudio fue investigar la relación entre los marcadores de disfunción endotelial y TEPT, generando una base hipotética para relacionar este trastorno con enfermedades cardiovasculares. Si bien este es un estudio transversal y no puede expresar una hipótesis longitudinal sobre los cambios a largo plazo de marcadores endoteliales, son conocidos algunos factores que influyen en su expresión a partir de estados mentales y emocionales propios del TEPT (60, 61), que modifican a su vez el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y el sistema nervioso simpático (SS) (62). Se conoce que la PCRus y el amiloide sérico A (ASA) son los mediadores iniciales del proceso de fase aguda como respuesta a estrés, en tanto que otros fac-

tores como fibrinógeno, factor tisular, C50, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), y activador tisular del plasminógeno (tPA) se incrementan en menor grado (63). La relación positiva entre los síntomas de TEPT con los niveles de fvW y tPA parece mantener una asociación robusta aún con bajos niveles de intensidad sintomática y explica el tamaño de efecto medio para los niveles relativamente altos de pTA y fvW en pacientes con respecto a los controles. Los corticosteroides pueden estimular inicialmente estos agentes de fase aguda pero en fases subsiguientes su nivel disminuye. Los pacientes con TEPT tienen menores niveles de cortisol plasmático, aumento de catecolaminas en plasma y orina de 24h (64), activación de células endoteliales (65), hiperactividad de citoquinas (66), IL-6, selectinas y factores de adhesión. El TNF- α (factor de necrosis tumoral α activa los factores de transcripción nuclear AP-1, COUP-TF1, NF κ B, STAT, los que estimulan la producción de IL-6 y factores de adhesión (67) (), en tanto que los glucocorticoides ejercen sus efectos por dos mecanismos, genómicos y no genómicos. Entre los primeros se cuentan las retroalimentaciones negativas sobre el TNF- α , aumentado en TEPT y sobre factores de activación y transcripción. Los mecanismos no genómicos generan insensibilidad a los inhibidores de transcripción genómica, modificando canales iónicos y proteínas asociadas de membrana, e inhiben la señalización intracelular de

ICAM-1 y v-CAM-1 y la reorganización cito-esquelética necesaria para la adhesividad y movilización celular (68). El SS, a partir de la noradrenalina producida en los centros A1/A2 del *locus ceruleus* y en el sistema nervioso autónomo central, estimula receptores endoteliales nor-adrenérgicos β 2 57 que en TEPT aumentan los niveles de MCP-1, MIP-1 α , M-CSF, TNF- α , IL-1, IL-1ra, IFN- γ e IL-6 y disminuyen niveles de IL-4 e IL-10; incrementando la expresión de neutrófilos, monocitos, CD8+, CD2+, DC26+, CD2+, células THLA-DR+ y células B CD19+, eSelectina, ICAM-1 y vCAM-1. Además, inducen un cambio de respuesta inmune de TH1 (celular) a TH2 (humoral) (69). Se ha observado un aumento en valores de ICAM-1 y v-CAM-1 en adultos con eventos cardiovasculares seguidos durante períodos prolongados, en tanto que los niveles aumentados de e-Selectina, DMLA, fvW, tPA pero no ICAM-1 o v-CAM-1, se asocian de manera independiente y robusta con factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis aórtica. Esto indica que e-Selectina, DMLA, L-arginina se relacionan con la fase inicial, e ICAM-1 y v-CAM-1, fvW, tPA con la fase intermedia de aterosclerosis, reemplazando la cascada de eventos desencadenados por e-Selectina y v-CAM-1 por un paso único a cargo de ICAM-1. La e-Selectina y DMLA, fvW y tPA parecen ser predominantes en situaciones de estrés crónico, en tanto que se suma a ICAM-1 y v-CAM-1 en situaciones de estrés agudo, sugiriendo diferentes mode-

FIGURA 13

Cascada de eventos en la formación de placas de ateroma luego de episodio de TEPT



La iniciación de la cascada pro-inflamatoria recluta leucocitos, macrófagos y monocitos para estimular la liberación de mediadores inflamatorios así como mediadores celulares específicos. Los efectos sobre la cascada del complemento y la coagulación, el metabolismo lipídico y los factores reológicos contribuyen a esta cascada. Es posible que uno o más de estos mecanismos sea crucial para producir los efectos patogénicos sobre el ateroma. También contribuye el efecto de activación de los lipopolisacáridos sobre los monocitos. En conjunto, los LPS, citoquinas, quemoquinas, y prostaglandinas activan las células endoteliales para expresar E-selectina, molécula de adhesión intercelular (ICAM), molécula de adhesión vascular (vCAM-1) que se adhieren con monocitos y otros leucocitos formando una unión laxa. Esto reduce la velocidad de flujo, permitiendo que se formen enlaces más firmes a ICAM y finalmente se genere la migración hacia el compartimento extravascular. Referencias: ICAM= molécula de adhesión intercelular, LPS = lipopolisacáridos; IL-1 = interleuquina-1; FNT = factor de necrosis tumoral; IL-8 = interleuquina-8; PGE₂ = prostaglandina E₂; MMP-9 = metaloproteínasa de matriz 9.

los temporales de regulación (70). Por otra parte, el factor de von Willebrand factor y el tPA son marcadores potenciales de daño endotelial *in vivo*, produciendo agregación plaquetaria y adhesión al endotelio, participando en la progresión de la placa de ateroma. También está asociado con predicción de eventos adversos como infarto de miocardio y pobres resultados luego de cirugía arterial, posiblemente a través de la promoción de la formación de trombos. Los episodios de estrés agudo activan la cascada de la coagulación y la fibrinólisis de manera simultánea, pero en los sujetos con deterioro de la función endotelial anticoagulante y aterosclerosis, como consecuencia de la disfunción previa de endotelinas (v-CAM-1, s-CAM, E-selectina, ICAM-1) en situaciones de estrés crónico como en TEPT, la actividad pro-coagulante puede sobrepasar los mecanismos anticoagulantes y promover un estado de hipercoagulabilidad como factor de riesgo de eventos coronarios. El TEPT como modelo de estrés psicosocial crónico refleja este último estado como se desprende de los valores encontrados en el presente estudio (71). Dado que los eventos iniciales en aterosclerosis se asocian con la expresión de moléculas de adhesión endoteliales, que a su vez son inhibidas por activación de receptores de proliferación de peroxisomas, se genera una situación de equilibrio que limita la inflamación crónica mediada por v-CAM-1 e ICAM-1, sin afectar los fenómenos de inflamación agudos mediados por e-Selectina y la aglutinación de leucocitos (72) (figura 13), pero el balance se rompe en condiciones de estrés crónico como en TEPT a través de una elevación de niveles de e-Selectina, fW y tPA (73).

Dado que estas modificaciones pueden responder a múltiples desencadenantes, como factores de riesgo cardiovascular, artritis reumatoidea, trastornos endocrinos y metabólicos, incluso hábitos de salud como tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol y obesidad, además de edad y género (74), se tuvo en cuenta aparear la muestra clínica por edad

y género con controles sanos. Por otra parte, la asociación de MMP-9, TEPT y ateromatosis, pareciera representar un proceso más tardío, ya que alteran la estabilidad de la placa fibrosa, disolviendo los puentes de colágeno y disminuyendo su síntesis, con el riesgo subsecuente de formación de trombos y eventos isquémicos agudos (75). Esto podría explicar en parte los valores bajos de estos marcadores, así como de TIM-1, y la ausencia de significación estadística para las diferencias entre ambos grupos de TEPT y controles. Las limitaciones del estudio surgen de la muestra relativamente pequeña, la falta de seguimiento longitudinal, y omisión de posibles factores de confusión derivados de comportamientos de riesgo no evaluados en el estudio (ej.: número de cigarrillos consumidos o ingesta de comidas con alto tenor de lípidos y sal), pero que podrían estar asociados con el comienzo de los síntomas de TEPT.

Conclusiones

Se puede concluir del presente estudio que hay una relación continua entre la severidad de los síntomas de TEPT y los niveles plasmáticos de marcadores de disfunción endotelial. Este vínculo puede explicar la asociación entre la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y aterogénesis y los eventos traumáticos conducentes a desarrollar TEPT en el nivel de la respuesta vascular inflamatoria común. Son necesarios más estudios de tipo longitudinal para valorar el posible rol antecedente del evento traumático o TEPT en el desarrollo de patología cardiovascular, así como investigar la relación de los cambios neuro-hormonales como hiperactividad simpática adrenal, disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal e hiper-cortisolemia en la disfunción endotelial de pacientes con TEPT, ya que estos factores neuroendócrinos podrían afectar la función endotelial de manera directa o indirecta.

Referencias bibliográficas

1. López-Ibor AJJ, Valdés-Miyar, M (dir.) (2002). DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona: Masson.
2. Kessler, RC, Sonnega, A, Bromet, E, Hughes, M, Nelson, CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1995; 52:1048-60.
3. Spindler, H, Pedersen, SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. Psychosom Med. 2005; 67:715-23.
4. Updesh, SB, Rohit, A. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. J Natl Med Assoc. 2007; 99:642-9.
5. Rocha, LP, Peterson, JC, Meyers, B, Boutin-Foster, C, Charlson, ME, Jayasinghe, N, et al. Incidence of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) after Myocardial Infarction (MI) and Predictors of PTSD Symptoms Post-MI. A Brief Report The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2008; 38:297-306.
6. Kubzansky, LD. Is PTSD related to development of heart disease? An update. Cleve Clin J Med. 2009; 76:s60-5
7. Von Känel, R, Hepp, U, Traber, R, Kraemer, B, Mica, L, Keel, M, et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res. 2008; 158:363-73.
8. Vivanco, F, Martín-Ventura, JL, Durán, MC, Barderas, MG, Blanco-Colio, L, Dardé, VM, et al. Quest for novel cardiovascular biomarkers by proteómica analysis. J Proteome Res. 2005; 4: 1181-91.
9. Constans, J, Conri, C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. Clin Chem Acta. 2006; 368:33-47.
10. Ridker, PM, Brown, NJ, Vaughan, DE, Harrison, DG, Metha, JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of

- first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004; 109:6–19.
11. Szimitko, PE, Wang, CH, Weisel, RD, De Almeida, JR, Anderson, TJ, Verma, S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation*. 2003; 108:1917–23.
 12. Mulvihill, N, Foley, B, Crean, P, Walsh, M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J*. 2002; 23:1569–74
 13. Martín, JL, Blanco, LM, Tuñón J, Muñoz, B, Madrigal, J, Moreno, JA, et al. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62:677–88.
 14. Galán A, Formiguera, X, Rey-Joly, C. Dimetil-arginina-asimétrica como marcador de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:271–5.
 15. Von Känel, R, Kraemer, B, Saner, H, Schid, JP, Abbas, CC, Bégre, S. Posttraumatic stress disorder and dyslipidemia: previous research and novel findings from patients with PTSD caused by myocardial infarction. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11:141–7.
 16. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-Reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the speedwell study- Are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 21: 603–10.
 17. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multi-step paradigm. *Cell*. 1994; 76: 301–14.
 18. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium underflow. *Blood*. 2005; 106:584–92.
 19. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*. 2004; 23:701–10.
 20. Barreiro O, Yañez M, Serrador JM, Montoya MC, Vicente- Manzanares M, Tejedor R, et al. Dynamic interaction of V-CAM-1 and ICAM-1 with moesin and ezrin: a novel endothelial docking structure for adherent leukocytes. *J Cell Biol*. 2002; 157:1233–45.
 21. Lopes-Virella M, Carter R, Gillbert G, Klein R, Jaffa M, Jenkins A et al. Risk Factors Related to Inflammation and Endothelial Dysfunction in the DCCT/EDIC Cohort and Their Relationship With Nephropathy and Macrovascular Complications. *Diabetes Care*. 2008; 31:2006–12.
 22. Mc Dade TW, Hawkey LC, Cacioppo JT. Psychosocial and Behavioral Predictors of Inflammation in Middle-Aged and Older Adults: The Chicago Health, Aging, and Social Relations Study. *Psychosom Med* 2006; 68: 376-381.
 23. Hamer M, Williams E, Vuonovirta R, Giacobazzi P, Gibson EL, Steptoe A. The Effects of Effort-Reward Imbalance on Inflammatory and Cardiovascular Responses to Mental Stress. *Psychosom Med* 2006; 68: 408-413.
 24. Miller GE, Rohleder N, Stetler C, Kirschbaum C. Clinical Depression and Regulation of the Inflammatory Response During Acute Stress. *Psychosom Med* 2005; 67: 679-687.
 25. Naser Moaddeli A, Sekine M, Kagamimori S. Gender Differences in Associations of C-Reactive Protein With Atherosclerotic Risk Factors and Psychosocial Characteristics in Japanese Civil Servants. *Psychosom Med* 2006; 68: 58-63.
 26. Cohen S, William JD, Skoner DP. Psychological stress, cytokine production, and severity of upper respiratory illness. *Psychosom Med* 1999; 61: 175-80.
 27. Miller GE, Rohleder N, Cole SW. Chronic Interpersonal Stress Predicts Activation of Pro- and Anti-Inflammatory Signaling Pathways 6 Months Later. *Psychosom Med* 2009; 71: 57-62.
 28. Jeanmonod P, von Känel R, Maly FE, Fischer JE. Elevated Plasma C-Reactive Protein in Chronically Distressed Subjects Who Carry the A Allele of the TNF- α -308 G/A Polymorphism. *Psychosom Med* 2004; 66: 501-506.
 29. Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, Jonasson L, Kristenson M. Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 are Independently Associated With Psychosocial Factors in a Middle-Aged Normal Population. *Psychosom Med* 2009; 71: 292-300.
 30. Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioessays*. 1992; 14(7):455-463.
 31. Schönbeck U, Mach F, Sukhova G, Murphy C, Bonnefoy J, Fabunmi R et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes. A role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res* 1997; 81: 448-54.
 32. Vempati P, Karagiannis ED, Popel AS. A biochemical model of matrix metalloproteinase 9 activation and inhibition. *J Biol Chem*. 2007; 282:37585-37596.
 33. It H, Hontani N, Toshida I, Oka M, Sato T, Akiba S. Group IVA Phospholipase A2-associated production of MMP-9 in macrophages and formation of atherosclerotic lesions *Biol Pharm Bull* 2008; 31(3):363-8.
 34. Abilleira S, Bevan S, Markus HS. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet* 2006; 43(12): 897-901.
 35. Packard R, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24-38.
 36. Siwik DA, Pagano PJ, Colucci WS. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280(1):C53–C60.
 37. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27(6):1281–1292.
 38. McDermott JR. Studies on the catabolism of N-g-methylarginine, N-g, N-g-dimethylarginine and N-g, N-g-dimethylarginine in the rabbit. *Biochem J* 1976; 154: 179-84.
 39. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem* 2007; 53: 273-83.
 40. Boger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol up-regulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.
 41. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappa B in endothelial cells. *Circ Res*. 1999; 84:1085-1094.
 42. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333:664-666.
 43. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev*. 2010; 6(2):82-90.
 44. Boger, R.H.; Sullivan, L.M.; Schwedhelm,

- E.; Wang, T.J.; Maas, R.; Benjamin, E.J.; Schulze, F.; Xanthakis, V.; Benndorf, R.A.; Vasan, R.S. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009; 119:1592-1600.
45. Boger, R.H.; Maas, R.; Schulze, F.; Schwedhelm, E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality. An update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacol. Res.* 2009; 481-487.
46. Alam TA, Seifalian AM, Baker D. A review of methods currently used for assessment of in vivo endothelial function. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 29(3):269.
47. Nilsson TK, Hellsten G, Amiral J. Plasma thrombomodulin concentrations in relation to cardiovascular risk factors in a population sample. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1993, 4(3): 455-458.
48. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MCh, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94:2057-2063.
49. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97:1837-47.
50. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332:635-641.
51. Pickering, TG. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitorin. *American Society for Hypertension. Am J Hypertens* 1996; 9:1-11.
52. Fata F, Gemignani V, Demi M. Ultrasound assessment of endothelial function in real-time. *SPIE International Symposium on Medical Imaging* 2005: 1-12.
53. Corretti MC et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 16; 39(2):257-65.
54. Echeburúa E, Corral P, Amor PJ, Zubizarreta I, Sarasúa B. Escala de gravedad de Síntomas del Trastorno por estrés Postraumático. *Propiedades psicométricas. Análisis y Modificación de conducta.* 1997; 23(90):503-521.
55. Briere J, Runtz M. The trauma symptom checklist (TSC-33): early data on a new scale. *J Interpers Violence.* 1989; 4:151-163
56. Machin D, Campbell MJ, Fayers P, Pinol A. *Statistical Tables for the Design of Clinical Studies*, 2nd edn. Oxford:Blackwell; 1998. p.168-71
57. Sheehan, DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.*1998; 59 (20): 22-33.
58. Gander ML, vonKänel R. Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: frequency, outcome and atherosclerotic mechanisms. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13:165-72.
59. Ho R, Neo LF, Chua A, Cheak A, Mak A. Research on Psychoneuroimmunology: Does Stress Influence Immunity and Cause Coronary Artery Disease? *Ann Acad Med Singapore.* 2010; 39:191-6.
60. Shah R, Burg MM, Vashist A, Collins D, Liu J, Jadbabaie F, Graeber B, Earley C, Lampert R, Soufer R. C-Reactive Protein and Vulnerability to Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. 2006, 1(12): 269-274.
61. Burg MM, Soufer A, Lampert R, Collins D, Soufer R. Autonomic Contribution to Endothelin-1 Increase During Laboratory Anger-Recall Stress in Patients with Coronary Artery Disease. *Mol Med.* 2011; 17(5-6): 495-501.
62. Yehuda R. Disease Markers: Molecular Biology of PTSD. *Disease Markers* 2011, 30(2-3): 61-65.
63. Gabay, C., Kushner, I., 2000. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 340, 448-454.
64. Meewisse ML, Reitsma JB, De Vries G, Gersons BPR, Olff M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2007; 191:387-92.
65. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: Are view and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2007; 21:901-12.
66. Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht S, Mohamed-Ali V. Inflammatory cytokines, socioeconomic status, and a cute stress responsivity. *Brain Behavior and Immunity.* 2002; 16:774-84.
67. Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Margeli A, Ferentinos S, Bakoula C, et al. Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology.* 2007; 32: 991-9.
68. Cheng Q, Mc Keown SJ, Santos L, Santiago FS, Khachigian LM, Morand EF, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Increases Leukocyte-Endothelial Interactions in Human Endothelial Cells via Promotion of Expression of Adhesion Molecules. *J Immunol.* 2010; 185:1238-47.
69. Lenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, TH1/TH2-patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1999; 10:359-68.
70. Mc Ewen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583:174-85.
71. Roland von Känel, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of Psychological Stress and Psychiatric Disorders on Blood Coagulation and Fibrinolysis: A Biobehavioral Pathway to Coronary Artery Disease? *Psychosomatic Medicine* 2001, 63:531-544.
72. Müller AM, Cronen C, Kupferwasser LI, Oelert H, Müller K, Kirkpatrick JC. Expression of endothelial cell adhesion molecules on heart valves: up-regulation in degeneration as well as acute endocarditis. *J Pathol.* 2000; 191:54-60.
73. Friedman EM, Williams DR, Singer BH, Ryff CD. Chronic discrimination predicts higher circulating levels of E-selectin in a national sample: The MIDUS study. *Brain Behavior and Immunity.* 2009; 23:684-92.
74. Dedert EA, Calhoun PS, Watkins LL, Sherwood A, Beckham JC. Posttraumatic Stress Disorder, Cardiovascular, and Metabolic Disease: A Review of the Evidence. *Ann Behav Med.* 2010; 39: 61-78.
75. Liu, KJ, Rosenberg, GA. Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med* 2005, 39: 71-80.

**Dr. Federico Manuel Daray ***

Médico especialista en Psiquiatría. Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Braulio A. Moyano".

Doctor en Medicina (Área: farmacología). Facultad de Medicina. UBA.

Jefe de Trabajos Prácticos. 3° Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. UBA.

Dra. María Laura Pérez Roldán

Médica especialista en Psiquiatría y Medicina Legal. Médica de planta, Servicio "Magnan", Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Braulio A. Moyano".

Dr. Federico Rebok

Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal. Médico de planta, Servicio de Internación de Guardia, Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Braulio A. Moyano".

Jefe de Trabajos Prácticos. 3° Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. UBA.

* Correspondencia

Dr. Federico Manuel Daray

French 2741 – 5 "C". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CP 1425. Argentina

E-mail: fdaray@hotmail.com

Fecha de recepción: 10 de junio de 2011

Fecha de aceptación: 29 de julio de 2011

Antipsicóticos de segunda generación y efectos adversos metabólicos

Second-generation antipsychotics and metabolic side effects

Resumen

El índice de mortalidad en pacientes con esquizofrenia es casi tres veces mayor al de la población general y está explicado, en buena medida, por el incremento del riesgo cardiovascular en estos pacientes. Entre las causas más importantes que explican el riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con esquizofrenia se encuentran la alta prevalencia del síndrome metabólico y, sobre todo, de obesidad central. El uso de los antipsicóticos de segunda generación se ha generalizado en los últimos años y su empleo en tratamientos prolongados ha comenzado a asociarse a la aparición de efectos adversos metabólicos, tales como el aumento de peso clínicamente significativo, el incremento en el riesgo de resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la diabetes tipo 2 (síndrome metabólico). En la presente revisión se propone un análisis de la información disponible sobre la asociación entre antipsicóticos de segunda generación y síndrome metabólico. También se revisarán las indicaciones de monitoreo frente a la aparición de aumento de peso y efectos adversos metabólicos.

Palabras clave

Antipsicóticos de segunda generación – Síndrome metabólico – Monitoreo metabólico – Manejo clínico.

Abstract

The mortality rate in patients with schizophrenia is nearly three times higher than the general population and is explained largely by the increased cardiovascular risk in these patients. Among the major causes that explain the increased cardiovascular risk in patients with schizophrenia are the high prevalence of metabolic syndrome and especially central obesity. The use of second-generation antipsychotics has become widespread in recent years and its use in prolonged treatment has begun to be associated with metabolic adverse effects such as clinically significant weight gain, increased risk of resistance insulin, hyperglycemia and diabetes type 2 (metabolic syndrome). The present review proposes an analysis of available information on the association between second-generation antipsychotics and metabolic syndrome. We also review the indications for monitoring.

Key words

Second-generation antipsychotics – Metabolic syndrome – Metabolic monitoring – Clinical management.

Premio Revista Psicofarmacología al mejor trabajo original y/o de revisión en Psicofarmacología y Neurociencia (7° Edición)

18 Jornada de neurociencia y uso racional de psicofármacos. 6 de agosto de 2011

Jurado: Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinoza, Prof. Dr. Luis María Zieher, Dra. María Cristina Brió, Prof. Dr. Alejandro Sebastián Alvano, Dra. María Zorrilla Zubilete, Dra. Mirta Edith Serfaty

Daray Federico M, Pérez Roldán María L, Rebok Federico. "Antipsicóticos de segunda generación y efectos adversos metabólicos". *Psicofarmacología* 2011;69:33-39.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en www.sciens.com.ar

Introducción

El índice de mortalidad en pacientes con esquizofrenia es casi tres veces mayor al de la población general (1). Si bien dicho aumento se debe en parte a un incremento en la tasa de muertes no naturales, como los suicidios, casi dos tercios del mismo se deben a muertes por causas naturales, siendo las de causa cardiovascular las más frecuentes (2-3).

Entre las causas más importantes que explican el riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con esquizofrenia se encuentran la alta prevalencia del síndrome metabólico y, sobre todo, de obesidad central (3-4). El desarrollo de la obesidad o de sobrepeso se produce como consecuencia de la concurrencia de varios factores de riesgo como el sedentarismo, la mala alimentación, el tabaquismo y el tratamiento psicofarmacológico.

Los antipsicóticos constituyen fármacos de primera línea en el tratamiento de los pacientes que padecen esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados. Los antipsicóticos típicos o antipsicóticos de primera generación (APG) han sido utilizados desde la década del 50 y han resultado eficaces en el tratamiento de un amplio rango de síntomas psicóticos, particularmente los síntomas positivos de la enfermedad, a la vez que contribuyen a evitar la aparición de nuevos episodios psicóticos. A pesar de su eficacia, entre un 20% y un 30% de los pacientes con esquizofrenia no responden a este tratamiento o lo hacen parcialmente. Además, presentan como principal desventaja la aparición de los ampliamente reconocidos síntomas extrapiramidales (5-6), los cuales generan falta de adherencia al tratamiento, deterioro en la calidad de vida y peor pronóstico de la enfermedad. A partir de la década del 90 se desarrolló una nueva línea de antipsicóticos, los denominados antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG). Los ASG son un grupo químicamente heterogéneo de compuestos entre los que se incluyen a la clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona, paliperidona e iloperidona. Tienen mayor eficacia sobre los síntomas negativos, afectivos y cognitivos de la enfermedad y son mejor tolerados. Con el uso prevalente de los ASG para trastornos psiquiátricos severos, el foco de efectos adversos viró del extrapiramidalismo a la ganancia ponderal y las

anomalías metabólicas (7). En efecto, su uso se ha generalizado en los últimos años y su empleo en tratamientos prolongados ha comenzado a asociarse a la aparición de efectos adversos metabólicos tales como el aumento de peso clínicamente significativo, el incremento en el riesgo de resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la diabetes tipo 2 (síndrome metabólico) (7-8).

El síndrome metabólico está definido por la presencia de 3 o más factores de riesgo (9):

- Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura

Hombres > 102 cm.

Mujeres > 88 cm.

- Triglicéridos ≥150 mg/dl

- Colesterol HDL

Hombres < 40 mg/dl

Mujeres < 50 mg/dl

- Tensión arterial ≥135/80 mm Hg

- Glucemia en ayunas > 110 mg/dl

En la presente revisión nos proponemos analizar la información disponible sobre la asociación entre ASG y síndrome metabólico. También se revisarán las indicaciones de monitoreo frente a la aparición de aumento de peso y efectos adversos metabólicos.

Antipsicóticos de segunda generación y aumento de peso

Aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con antipsicóticos sufren un aumento de peso (10). Este aumento de peso comienza a observarse en los primeros meses de tratamiento y, en muchos casos, continua hasta después de un año de instaurado el mismo. Tanto la incidencia como la magnitud del aumento de peso no es igual para todos los fármacos del grupo (11).

Los datos obtenidos con varios ASG en estudios a corto plazo (10 semanas) ponen en evidencia que éstos producen un amplio rango de aumento de peso que va desde los 0,04 kg para la ziprasidona (no significativamente diferente al placebo) hasta los 4,45 kg para la clozapina (7). Por otro lado, los resultados obtenidos en estudios a largo plazo (52 semanas), que se ajustan más a la realidad de la práctica diaria, demostraron que la olanzapina es el antipsicótico que mayor

TABLA 1

Antipsicóticos de segunda generación y efectos adversos metabólicos*

ASG	Efecto adverso metabólico		
	Aumento de peso	Riesgo de diabetes	Alteraciones del perfil lipídico
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Quetiapina	++	RNC	RNC
Risperidona	++	RNC	RNC
Paliperidona [#]	++	RNC	RNC
Aripiprazol	+ / -	-	-
Ziprasidona	+ / -	-	-

ASG: antipsicóticos de segunda generación.

(+) efecto aumentado, (-) sin efecto, RNC resultados no concluyentes.

* Información obtenida del "Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes" (28). # La paliperidona, metabolito activo de la risperidona, probablemente tenga el mismo efecto que ésta sobre el aumento de peso (Meyer y Stahl, 2009).

aumento de peso genera. Este efecto adverso parece ser dosis dependiente para la olanzapina: 6 kg con dosis entre 2,5 a 12,5 mg/día y 12 kg con dosis de 12,5 a 17,5 mg/día (12), aunque esto no está del todo claro para el resto de los fármacos del grupo. La risperidona y la quetiapina producen un aumento de peso que oscila entre los 2 y 3 kg (12) y el aripiprazol y la ziprasidona son los que menor aumento de peso generan, aproximadamente 1 kg (12).

Se considera que el sertindol, recientemente reintroducido en Europa, presenta un efecto moderado sobre la ganancia de peso (2 a 4 kg) similar al que ocurre con la risperidona (13). La amisulpirida se asocia a un aumento de peso mínimo (0.2 a 1.4 kg) (14). La ganancia de peso para la paliperidona a corto plazo fue de 0,6 a 1,9 kg, resultado similar al reportado para risperidona (15).

En la tabla 1 se presenta de manera semicuantitativa el aumento de peso generado por los diferentes ASG.

El aumento de la ingesta de alimentos sería la causa que provoca el aumento de peso en pacientes tratados con ASG. Este aumento en la ingesta estaría dado por la interacción de los antipsicóticos con diferentes receptores neuronales en el SNC como los receptores para serotonina, dopamina e histamina (16). En particular, el grado de afinidad de los antipsicóticos por el receptor para histamina de tipo H₁ se correlaciona con el aumento de peso. Este receptor se supone está asociado a la conducta alimentaria y su bloqueo genera aumento del apetito y disminución de la sensación de saciedad. Los antipsicóticos con baja afinidad por dicho receptor se asocian a una limitada ganancia de peso, mientras que los que tienen una alta afinidad por dicho receptor se asocian a un gran aumento de peso (11). El antagonismo del receptor para serotonina 5-HT_{2C} es otro de los mecanismos involucrados en el aumento de peso por ASG. Esto surge de datos obtenidos en ratones *knocked out* para este subtipo de receptores en los que se observa hiperfagia, obesidad e hiperinsulinemia (17). Algunos autores proponen que, en realidad, es la combinación de estos dos mecanismos lo que determina el aumento de peso generado por algunos ASG. Esto permitiría entender porque la olanzapina y la clozapina que presentan una alta afinidad tanto por el H₁ como por el 5HT_{2C} producen mayor aumento de peso que la clorpromazina que tiene una alta afinidad por el receptor H₁ pero no por el 5-HT_{2C} (17).

Contamos con pocos datos sobre la relación entre la concentración plasmática de los antipsicóticos y el aumento de peso. Algunos trabajos han demostrado que existe cierta correlación entre los cambios metabólicos y las dosis y/o concentraciones plasmáticas de clozapina; parece existir una mayor evidencia para establecer una correlación entre ciertos cambios metabólicos y los niveles plasmáticos de clozapina. Sin embargo, los niveles plasmáticos no correlacionan bien con las dosis administradas (y existen variaciones interindividuales importantes). Estos cambios metabólicos dependientes de los niveles plasmáticos de clozapina han sido confirmados por un estudio reciente y han sido atribuidos al polimorfismo

del CYP 1A2 (18). También la olanzapina tendría efectos metabólicos concentración-dependientes, que estarían agravados por su metabolito, la N-methyl-olanzapina. Las dosis diarias tanto de clozapina como de olanzapina no estarían relacionadas con las concentraciones séricas de las mismas. A concentraciones séricas elevadas, es posible que la saturación de receptores (H₁-histaminérgicos, muscarínicos y α -adrenérgicos) aumente, resultando en un aumento de efectos adversos metabólicos por un lado, así como una disminución del gasto calórico por el otro, por sus efectos sedativos (18). La interacción de los ASG con hormonas que regulan el apetito como la leptina o la ghrelina han mostrado resultados variables y no permiten extraer conclusiones definitivas (16). El aumento de peso, especialmente manifestado como un aumento de la grasa abdominal, está asociado a un aumento de la resistencia periférica a la insulina, a un aumento de triglicéridos y a la hipertensión; y todos estos factores, a su vez, aumentan el riesgo cardiovascular (19). Además, el aumento de peso altera la calidad de vida de los pacientes y se asocia con una pobre adherencia al tratamiento (19).

Antipsicóticos de segunda generación y riesgo de diabetes

Determinar la relación entre el tratamiento con ASG y el desarrollo de diabetes tipo 2 es complejo. Esta complejidad está dada por dos factores; por un lado, los pacientes esquizofrénicos vírgenes de tratamiento tienen un aumento en la prevalencia de diabetes tipo 2 y, por otro lado, la diabetes tipo 2 tiene una patogenia muy compleja y aún no del todo dilucidada (20). Esto hace que sea difícil determinar si la mayor incidencia de diabetes tipo 2 en este grupo se debe a la enfermedad o a un efecto adverso del tratamiento farmacológico. Los primeros reportes que sugerían una relación entre los ASG, la hiperglucemia y la diabetes tipo 2 eran reportes de casos o series de casos pequeñas en pacientes tratados con olanzapina y clozapina. En estos, la hiperglucemia era reversible al retirar el fármaco y reaparecía al introducirlo nuevamente (21-22). Luego, varios estudios con diseños experimentales más sólidos terminaron de comprobar esa asociación. El *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) encontró que los pacientes tratados con olanzapina tenían niveles superiores de glucemia y de hemoglobina glicosilada que los tratados con perfenazina, quetiapina, risperidona o ziprasidona (23-24).

Actualmente, la información disponible sugiere que el tratamiento con ciertos ASG está asociado a un incremento del riesgo de padecer un aumento en la resistencia periférica a la insulina, hiperglucemia y diabetes tipo 2 (9). Este riesgo es mayor en pacientes tratados con clozapina y olanzapina (11). Para la risperidona y la quetiapina la evidencia disponible es menos extensa y poco concluyente, aunque no parecería que estos compuestos provocasen un incremento significativo del riesgo de diabetes (11). Para los dos antipsicóticos más recientemente comercializados, el aripiprazol y la ziprasidona, los datos son aún más limitados y estos no han demostrado que el riesgo de padecer diabetes esté aumenta-

do (11). Para el resto de los antipsicóticos la información es más escasa. El sertindol parece tener un riesgo bajo de hiperglucemia (13, 25-26). La iloperidona provocaría un aumento en la glucemia comparable a los producidos por risperidona, estaría en un grupo intermedio de riesgo (27). En la tabla 1 se resumen estos hallazgos.

El hecho de que los ASG que están asociados a un mayor aumento de peso se asocian también a un mayor riesgo de diabetes, sugiere que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa podrían estar dadas por el aumento del peso y la distribución de la adiposidad (19). Sin embargo, estudios recientes en animales han propuesto que además del aumento de peso, los ASG tendrían algún mecanismo adicional de interferencia con el metabolismo de la glucosa, ya sea, interfiriendo con la cascada de señalización de la insulina, con el transporte de la glucosa o con la función de las células β del páncreas (19). Son necesarios más estudios en humanos para dilucidar esta cuestión.

Antipsicóticos de segunda generación y alteraciones del perfil lipídico

Los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo aumentado de dislipemia, en parte por las dietas y el sedentarismo. La dislipemia también puede ser exacerbada por el tratamiento con ASG. La evidencia disponible sugiere que los cambios en los niveles séricos de lípidos se hallan en concordancia con los cambios en el peso corporal (28). Así, la clozapina y la olanzapina, los fármacos asociados al mayor aumento de peso, se asocian a los mayores incrementos en los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos junto con un descenso en los niveles de HDL. Para la quetiapina los resultados no son aún tan claros. En cambio, tanto el aripiprazol como la ziprasidona, los fármacos que se asocian con el menor aumento de peso, no parecen empeorar el perfil sérico de lípidos (28). La risperidona y la paliperidona presentan resultados no concluyentes, aunque podrían quedar en situación intermedia entre ambos grupos (tabla 1).

Respecto de los mecanismos vinculados con la hiperlipidemia, no está dilucidada la relación con un receptor en particular. Conviene recordar que los ASG que ejercen efectos significativos sobre los niveles de triglicéridos son compuestos dibenzodiazepínicos. La clozapina, la olanzapina y la quetiapina poseen una estructura de tres anillos similar a la

de las fenotiazinas, y también comparten con ellas la tendencia a incrementar los niveles de triglicéridos, con menores efectos sobre el colesterol (29). Como ya se ha mencionado *ut supra*, el aumento de peso está asociado, entre otros, a un incremento de los triglicéridos. Este incremento se debería a una disminución de la sensibilidad del tejido adiposo a la insulina, con un decremento en la capacidad para disminuir la lipólisis y un aumento consecuente de los ácidos grasos circulantes (29). La insulino-resistencia también se asocia a una elevación del colesterol LDL y una disminución del colesterol HDL (30).

Monitoreo de los efectos adversos metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación

Dada la evidencia actual acerca de los efectos adversos metabólicos generados por los ASG, resulta de buena práctica realizar un adecuado seguimiento clínico de los pacientes que reciben este tipo de medicación. La pregunta sería qué monitorear, cómo y cuándo hacerlo y cuáles son los puntos de corte en estos pacientes.

Todavía no existe un consenso unificado sobre cómo realizar monitoreo de estos pacientes. La Asociación Americana de Diabetes junto con la Asociación Americana de Psiquiatría y Asociación Americana de Endocrinología Clínica publicaron en el 2004 un consenso sobre antipsicóticos, obesidad y diabetes (28). De él se desprende que el peso del paciente debe ser monitoreado a las 4, 8 y 12 semanas de iniciada o rotada la medicación, y luego en forma trimestral. Un incremento $\geq 5\%$ del peso inicial debería plantear la posibilidad de cambiar el ASG, aconsejándose la titulación cruzada de fármacos para evitar la discontinuación abrupta de la primera. La glucemia en ayunas, el perfil lipídico y la tensión arterial también deberían ser monitoreadas a las 12 semanas de iniciado el tratamiento. De ahí en más, la tensión arterial y la glucemia deberían ser chequeadas, anualmente o antes, si el paciente presenta una mayor predisposición a desarrollar hipertensión o diabetes. En aquellos que presenten un perfil lipídico dentro de valores normales, éste se deberá repetir cada 5 años o antes de acuerdo a los antecedentes clínicos. El esquema de monitoreo propuesto se muestra en la tabla 2. En un trabajo reciente, Waterreus y Laugharne plantean que el seguimiento de los pacientes esquizofrénicos tratados con ASG en la práctica cotidiana es pobre y lo atribuyen a la gran

TABLA 2

Protocolo para el monitoreo de los efectos adversos metabólicos en pacientes tratados con ASG*

	Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Trimestral	Anual	Cada 5 años
Antecedentes P y F	X					X	
Peso / IMC	X	X	X	X	X		
Circunferencia de la cintura	X					X	
Tensión arterial	X			X		X	
Glucemia	X			X		X	
Perfil lipídico	X			X			X

*Información obtenida del "Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes" (Diabetes Care 2004; 27 (2):596-601).

Antecedentes P y F: antecedentes personales y familiares.

IMC: índice de masa corporal.

TABLA 3

Formulario para el monitoreo metabólico de los pacientes tratados con ASG (31)

MONITOREO METABÓLICO				Historia clínica N: Nombre y apellido: Sexo: Fecha de nacimiento:				
	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Fecha	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...
ASG Dosis								
Circunferencia cintura <94 cm H <85 cm M	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm
TA <130 mmHg <85 mmHg								
Aumento de la glucemia <5.6 mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
HDL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
Triglicéridos	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
Intervención necesaria								
Nombre del médico								
Firma del médico								

cantidad de pacientes que se ven en el consultorio, al escaso tiempo que el médico tiene en la consulta, la poca disponibilidad de recursos y la incertidumbre de quien debe ser monitoreado (31). Estos autores proponen un formulario de seguimiento (similar al empleado para la agranulocitosis por clozapina) y que, incorporado de manera sistemática, favorecería la detección de efectos adversos metabólicos en pacientes tratados con ASG. El formulario se muestra en la tabla 3 (31).

Manejo clínico de las alteraciones metabólicas inducidas por los antipsicóticos de segunda generación

Si bien la información disponible en relación con los efectos adversos metabólicos de los ASG es abundante y la mayoría de los autores está de acuerdo en que estos deben ser monitoreados, hay poca evidencia de cómo intervenir sobre los pacientes que presentan estos efectos adversos.

La obesidad, especialmente la obesidad central, parece ser uno de los principales desencadenantes de los trastornos metabólicos en estos pacientes. Por consiguiente, la pérdida de peso es uno de los objetivos principales del tratamiento. Algunos factores de riesgo para el síndrome metabólico como la edad o la genética, no pueden ser modificados; otros, como la dieta y el estilo de vida, son difíciles de modificar; mientras que la elección del ASG es una variable que puede modificarse fácilmente (17) (Tabla 1).

Las estrategias disponibles pueden dividirse en farmacológicas y no farmacológicas. En la mayoría de los casos, la combinación de ambas suele dar mejores resultados. Tres tipos de intervenciones han sido evaluadas para el aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos: 1- rotar el antipsicótico por otro de menor posibilidad de aumento de peso; 2- agregar una medicación al iniciar un tratamiento antipsicótico, para prevenir el aumento de peso; y 3- agregar una medicación

durante una terapia con antipsicóticos, para promover la disminución de peso (3).

6.1 Estrategias no farmacológicas

La modificación del estilo de vida es una de las alternativas para prevenir y tratar la obesidad, la resistencia periférica a la insulina y la diabetes tipo 2. Las dos estrategias más utilizadas son los planes nutricionales y la terapia cognitivo conductual (tabla 4).

Los resultados publicados en diferentes estudios acerca de la eficacia de estas intervenciones tienen algunas limitaciones: suelen faltar controles adecuados, la medida más empleada es el peso y no el BMI, la aleatorización y el enmascaramiento son deficientes o están ausentes. Esto genera algunas dudas sobre la generalización de estos resultados.

Un metaanálisis reciente sobre las estrategias no farmacológicas para el descenso de peso en pacientes esquizofrénicos tratados con ASG demostró que los planes nutricionales y la terapia cognitiva son igual de efectivas. En el análisis de los subgrupos, encontraron que tanto las estrategias para prevenir el aumento como las que se empleaban para disminuir el peso ya aumentado eran igual de efectivas y que no había diferencias en el formato de la intervención, sea este individual o grupal.

6.2 Estrategias farmacológicas

Elección del ASG

De las estrategias farmacológicas, la elección del antipsicótico es la que mayor impacto genera. La evidencia demuestra que el aumento de peso no es igual con todos los fármacos del grupo; por consiguiente, elegir el ASG que menos aumento de peso genera al comenzar el tratamiento sería adecuado en pacientes con

TABLA 4

Claves para el manejo del sobrepeso y la obesidad*

ESTRATEGIA*	
Dieta	Restricción de 500-1000 kcal/d. Reducción del 30% en las grasas de la dieta. No ha sido establecida la dosis óptima de carbohidratos y proteínas.
Ejercicio	Beneficios significativos en la salud se observan con 150 minutos de ejercicio moderado por semana. Los individuos con sobrepeso u obesos deben aumentar a 200-300 min por semana.
Terapia conductual	El entrenamiento debe hacerse con conceptos conductuales como resolución de problemas, metas pautadas, soporte social. Se debe estimular a los individuos a que monitoreen sus ejercicios y hábitos alimentarios.
Tratamiento farmacológico	Para que sea más efectivo debe ser incorporado conjuntamente con la terapia conductual.

*Adaptado de (34).

antecedentes familiares de alteraciones metabólicas o con sobrepeso.

Reducción de la dosis del ASG

Son pocos los estudios que hayan determinado la relación entre la dosis y el aumento de peso. Si bien algunos reportes sugieren que el aumento de peso para la olanzapina es dosis dependiente, esto no está claro para el resto de los fármacos del grupo. Por lo tanto, la reducción de la dosis del ASG en pacientes que presentan alteraciones metabólicas podría ser válida para la olanzapina pero no para los otros ASG. Hay que pensar que la reducción de la dosis puede asociarse a un peor control de la enfermedad.

Combinación con otros medicamentos que generen aumento de peso

Otros psicofármacos, como los antidepresivos y los estabilizadores del ánimo, se asocian también con aumento de peso y estos fármacos muchas veces se administran en forma conjunta con ASG. Pocos estudios han investigado la influencia de estas combinaciones en el aumento de peso y aún no está claro si la combinación de estos fármacos genera un efecto sinérgico o si se alcanza un *plateau* en un determinado individuo. Por esto, en caso de que se requiera combinar estos grupos farmacológicos, sería conveniente usar ASG que sean metabólicamente neutros.

Cambio de medicación

El cambio de un ASG que genere alteraciones metabólicas (como la clozapina y la olanzapina) por otro metabólicamente neutro (como la ziprasidona) puede tener efectos significativos sobre el peso y los parámetros metabólicos del paciente. Un estudio reportó que pacientes esquizofrénicos, tratados con olanzapina, que tenían sobrepeso u obesidad, obtuvieron una reducción significativa de su peso, BMI, circunferencia de la cintura e hipertensión a las 20 semanas de ser rotados a risperidona (32). Otro estudio abierto demostró que pacientes esquizofrénicos con alteraciones metabólicas que eran rotados de su ASG a ziprasidona mejoraban su perfil metabólico (33).

Discontinuar o cambiar el antipsicótico puede tener un gran

impacto cuando hay una clara asociación entre la introducción de un ASG y diabetes, ya que en estos casos podría resolverse el disturbio con el cambio de medicación.

Empleo de fármacos para el tratamiento de las alteraciones metabólicas

Además de los tratamientos habituales para la dislipemia y la hipertensión, diversos fármacos han sido empleados para el tratamiento del aumento de peso en los pacientes esquizofrénicos tratados con ASG.

Algunos autores sugieren que el uso de fármacos debe hacerse en pacientes que son obesos (BMI > 30 kg/m²) o con sobrepeso (BMI > 27 kg/m²) que tienen, además, algún otro factor de riesgo adicional (diabetes tipo 2, hipertensión o dislipemia) (34).

La sibutramina y el orlistat, dos de los fármacos empleados para el tratamiento de la obesidad, no cuentan con suficiente evidencia para su uso en pacientes esquizofrénicos tratados con ASG (35). Otros fármacos como la nizatidina, fluoxetina, reboxetina, famotidina, amantadina, y topiramato tienen pocos ensayos clínicos aleatorizados con un bajo número de pacientes, lo que no permite extraer conclusiones sobre su eficacia.

El antidiabético metformina es una de las posibles alternativas para el tratamiento de estos pacientes. Su uso en pacientes esquizofrénicos tratados con ASG se orienta a la pérdida de peso, además, este fármaco puede mejorar las alteraciones en la glucemia. El efecto de la metformina sobre el aumento de peso causado por el tratamiento antipsicótico sería significativamente favorable, sin embargo, aún no está aprobado su uso en pacientes diabéticos (35). El mecanismo de acción de la metformina no ha sido del todo aclarado pero se sabe que disminuye la producción endógena de glucosa en el hígado y que, a diferencia de muchos agentes antidiabéticos, no genera aumento de peso ni hipoglucemia. Es un fármaco bien tolerado. Se han publicado 6 ensayos clínicos para el tratamiento del aumento de peso en pacientes esquizofrénicos. Si bien los resultados son contradictorios y se necesita más evidencia para extraer conclusiones definitivas, la metformina parece ser uno de los fármacos más prometedores para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos con trastornos metabólicos por ASG. Existe

evidencia que prueba que la metformina, a corto plazo, produciría una pérdida de peso discreta en pacientes en tratamiento con olanzapina (36). La metformina, utilizada luego de ocurrido el aumento de peso, ha mostrado lograr una disminución en el peso de manera significativa (respecto a placebo); no así en estudios donde fue administrada como tratamiento preventivo, dado que los resultados no se diferencian de los obtenidos en el grupo placebo (37).

Conclusiones

Los ASG constituyen una alternativa interesante para aque-

llos pacientes psiquiátricos que presentan sintomatología negativa (v.gr. esquizofrénicos) o en los que se producen efectos adversos extrapiramidales (v.gr. con antipsicóticos típicos). Sin embargo, su empleo no se encuentra exento de la posibilidad de que se presenten efectos adversos indeseables, como el síndrome metabólico. Resulta de buena práctica realizar un adecuado seguimiento clínico de los pacientes que reciben este tipo de medicación. Ante la detección de alteraciones metabólicas existen diferentes estrategias farmacológicas y no farmacológicas para corregirlos así como pautas para su monitoreo y manejo clínico.

Referencias bibliográficas

- Auquier P, Lancon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Dec;16(12):1308-12.
- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 2000 Sep 29;45(1-2):21-8.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Bogggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010 Jan;36(1):71-93.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005 Dec 1;80(1):19-32.
- McCreadie RG, Srinivasan TN, Padmavati R, Thara R. Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2005 May;39(3):261-6.
- Blanchet PJ. Antipsychotic drug-induced movement disorders. *Can J Neurol Sci.* 2003 Mar;30 Suppl 1:S101-7.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999 Nov;156(11):1686-96.
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.
- Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 7:4-18; quiz 9-20.
- Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry.* 2000 Jul-Aug;22(4):224-35.
- Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 4:8-13.
- Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 1:20-7.
- Perquin L, Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. *CNS Drugs.* 2004;18 Suppl 2:19-30; discussion 41-3.
- Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2001;15(7):537-51.
- de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics.* 2010 Jan;51(1):80-8.
- Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract.* 2007 Aug;61(8):1356-70.
- Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Jan;119(1):4-14.
- Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry.* 2009 Jul;70(7):1041-50.
- Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006 Sep;16 Suppl 3:S149-55.
- Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry.* 2005 Apr;66(4):504-14.
- Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL, Hammett EB, Dunn L. Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. *Am J Psychiatry.* 1994 Sep;151(9):1395.
- Lindenmayer JP, Smith RC, Singh A, Parker B, Chou E, Kotsaftis A. Hyperglycemia in patients with schizophrenia who are treated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Jun;21(3):351-3.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
- Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectr.* 2006 Jul;11(7 Suppl 7):32-9.
- Lindstrom E, Levander S. Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.* 2006 Sep;7(13):1825-34.
- Murdoch D, Keating GM. Sertindole: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006;20(3):233-55.
- Caccia S, Pasina L, Nobili A. New atypical antipsychotics for schizophrenia: iloperidone. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:33-48.
- Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Feb;27(2):596-601.
- Jufe GS. [Adverse effects of psychiatric drugs on glucose and lipids metabolism]. *Vertex.* 2005 Jan-Feb;16(59):22-8.
- Reaven G. Syndrome X: 10 years after. *Drugs.* 1999;58 Suppl 1:19-20; discussion 75-82.
- Waterreus AJ, Laugharne JD. Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. *Med J Aust.* 2009 Feb 16;190(4):185-9.
- Meyer JM, Pandina G, Bossie CA, Turkoz I, Greenspan A. Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. *Clin Ther.* 2005 Dec;27(12):1930-41.
- Montes JM, Rodriguez JL, Balbo E, Sopelana P, Martin E, Soto JA, et al. Improvement in antipsychotic-related metabolic disturbances in patients with schizophrenia switched to ziprasidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Mar 30;31(2):383-8.
- Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Nov;108(5):324-32.
- Bjorkhem-Bergman L, Asplund AB, Lindh JD. Metformin for weight reduction in non-diabetic patients on antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2011 Mar;25(3):299-305.
- Praharaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Mar;71(3):377-82.
- Maayan L, Vakhruшева J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Jun;35(7):1520-30.

Herbert Spencer Gasser (1888 - 1963)

Fisiólogo norteamericano, nació el 5 de julio de 1888 en Wisconsin, Estados Unidos. Recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1944 por sus descubrimientos sobre las funciones de varios tipos de fibras nerviosas.

Sus trabajos más importantes los realizó en el campo de la electrofisiología, y especialmente en la neurofisiología, en los que colaboró intensamente con Erlanger; juntos estudiaron impulsos eléctricos transmitidos por fibras y diseñaron aparatos electrónicos que combinaban amplificadores y osciloscopios de rayos catódicos.

Así, demostraron que cada grupo de fibras nerviosas presenta una velocidad de conductividad diferente, especialmente en función del grosor de la fibra, y ello permitió avanzar en el conocimiento de los mecanismos de transmisión de impulsos como los del dolor, el frío o el calor. Por el descubrimiento de las funciones diferenciadas de las fibras nerviosas se le otorgó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1941, que compartió con su colega Joseph Erlanger.

Gasser trabajó también en la coagulación sanguínea, en el shock traumático y en el control neuromuscular; igualmente estudió el ganglio del tercer nervio craneal que lleva su nombre (ganglio de Gasser).

Fue doctor honorario de numerosas universidades y también honoris causa de otras. Además fue miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, de la Sociedad Filosófica, de la Asociación Americana de Médicos, de la Sociedad Fisiológica de Gran Bretaña y de la Asociación Médica Argentina. Es coautor, con Erlanger, del libro *Electrical Signs of Nervous Activity* (1937).

