

11241

2 ej 25

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

TESINA PARA LA OBTENCION DEL
TITULO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA

TITULO : EVALUACION DE LA EFICACIA DE LA S-ADENOSIL
METIONINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS
TRASTORNOS AFECTIVOS. (DEPRESION MAYOR)

PRESENTA: DR. CARLOS ALFREDO LEON ANDRADE

J. de la Fuente

TUTOR : DR. JUAN RAMON DE LA FUENTE R.

- 1 9 8 5 -

FALLA DE CR. GEN

N.B.
J. de la Fuente

16 -XII-85 *CDL*



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág.
Introducción.....	5
Antecedentes.....	7
Planteamiento del Problema.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivo.....	14
Descripción de la Muestra.....	14
Criterios de Inclusión.....	14
Criterios de Exclusión.....	14
Criterios de Baja del Estudio.....	15
Diseño del Estudio.....	16
Procedimiento.....	17
1. Recolección de la Muestra.....	17
2. Evaluación Química.....	18
3. Tratamiento.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	25
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	29
Cuadros y Tablas.....	31

INTRODUCCION

El Dr. Ruy Pérez Tamayo a quien tengo el gusto de "conocer" a través de sus libros "El Viejo Alquimista", "En defensa de la Ciencia" y "Serendipia", hace en este último un magnífico ensayo de esta palabra que está tan ligada al avance de la ciencia y en forma particular a la historia de la medicina. La mayor parte de los descubrimientos en el tratamiento de los trastornos afectivos, ha resultado de hallazgos serendípicos.

Los tricíclicos, los inhibidores de la MAO e incluso me atrevería a incluir al Tratamiento Electroconvulsivo, son aportaciones que reúnen los postulados fundamentales de la serendipia: 1) hallazgo accidental, 2) debido a la sagacidad del involucrado, 3) que estaba buscando otra cosa.

La investigación de la S-Adenosil Metionina como antidepresivo es también producto de una serendipia. Inicialmente, se usó a nivel experimental para tratar de comprobar la teoría de la metilación aberrante, es decir sustancias capaces de donar metilos a otras que al incorporar este radical se convierten en sustancias alucinógenas endógenas, encontraron que el afecto depresivo de algunos pacientes mejoraba. Esto abrió el área de investigación de la metilación y los trastornos afectivos, se correlacionó el papel del

folato en la depresión, con fundamentos bioquímicos importantes y se ofrece un nuevo enfoque hacia el entendimiento de las alteraciones neuroquímicas de la depresión endógena. Cada vez se hace más evidente que no existe un solo tipo de depresión, ninguna de las teorías propuestas hasta ahora resulta la respuesta definitiva. El estar abiertos a nuevas perspectivas nos ofrece el poder ayudar a pacientes, en quienes anteriormente carecíamos de recursos para hacerlo. El descubrimiento de las propiedades antidepressivas de la S-Adenosil Metionina jugará sin duda un papel importante en la terapéutica de los trastornos afectivos o en el entendimiento de su substrato bioquímico.

Serendipia también el hecho de haberme topado con el artículo "Methylation and Mood" de E H Reynolds, M W Carney y B K Toone que en la sección de "Hypothesis" de la revista Lancet y el cual me motivó a escribir al Dr. Reynolds quien me puso en contacto con los laboratorios Bioresearch y así sin habérmelo propuesto, había encontrado el tema para la realización de esta tesina.

ANTECEDENTES :

Dos líneas independientes de investigación sugieren que el proceso de metilación en el sistema nervioso, puede jugar un papel importante en la etiología de algunas formas de trastornos afectivos. En primer término, hace treinta años, a raíz de la teoría de Osmond y Smithies sobre la etiología de la esquizofrenia, (17) se estimuló la investigación en torno a la metilación y enfermedad mental. Sin embargo, su relación con la esquizofrenia no ha logrado ser comprobada (10). Cabe mencionar que el efecto de la Metionina como inductor de psicosis en algunos esquizofrénicos sigue inexplicado. En 1973 utilizando la forma comercial de SAM (S-Adenosil Metionina), empleada en Italia para el tratamiento de algunos trastornos hepáticos, Fazio et al. (13) estudiaron la hipótesis de la esquizofrenia, antes mencionada, administrando SAM y notando que el mayor efecto observable era sobre el estado anímico de los pacientes que participaron en el estudio. Desde 1976 pruebas abiertas y controladas sugieren que la SAM es significativamente más efectiva que el placebo y tan efectiva como los tricíclicos en el tratamiento de la Depresión. (1, 8, 14, 15, 16). Los principales efectos observados de la SAM en el cuadro depresivo fueron sobre el ánimo, las tendencias suicidas, las ideas de culpa, el retardo psicomotor, actividad y desmotivación. Al parecer actúa más rápido que los antidepressivos tricíclicos y no se reportan efectos

colaterales (1, 15). Carney, MW (7) reporta un cambio rápido hacia la hipomanía en pacientes bipolares, así como algunos casos de agitación y reacciones maníacas de los cuales se desconoce si son efecto de la SAM o de un cambio afectivo espontáneo. Similares hallazgos son reportados en un estudio abierto realizado por Lipinski y col. (15).

Se han validado ensayos para determinación de SAM en LCR comprobándose una rápida elevación de los niveles de la sustancia luego de su administración parenteral durante dos semanas. Esto evidencia la capacidad de la SAM para atravesar la barrera hematoencefálica, hecho que podría apoyar, en parte, su actividad a nivel central en los cambios afectivos. Se menciona también la influencia del SAM sobre el metabolismo de las monoaminas (4) lo que también sugeriría cuál es su mecanismo antidepressivo.

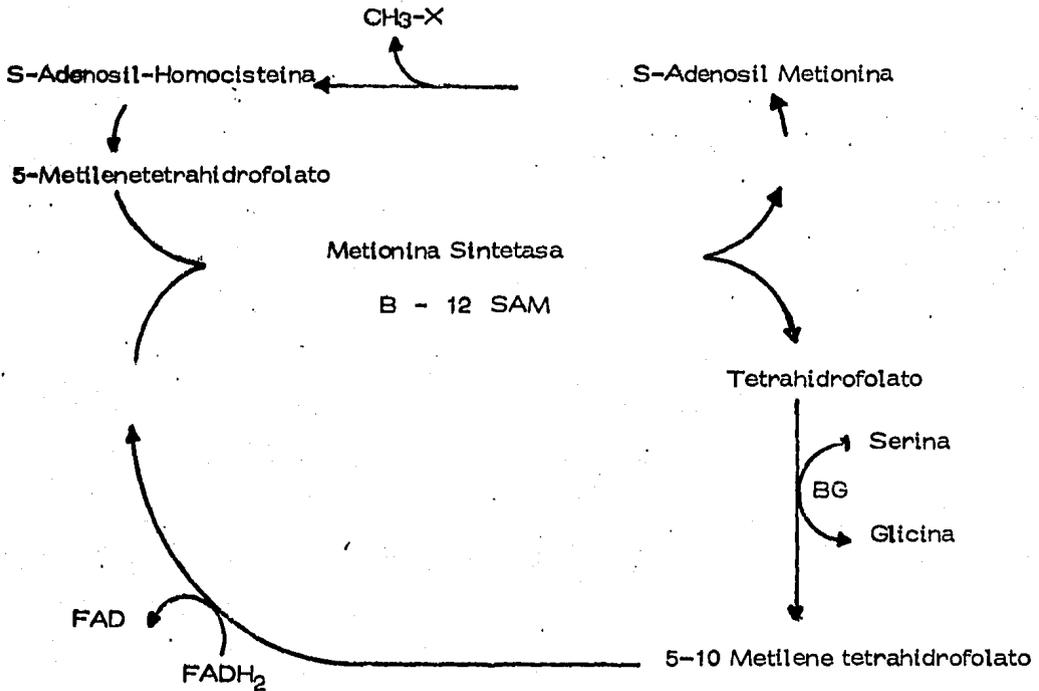
La segunda corriente de investigación es la llevada durante cerca de veinte años por Reynolds EH y seguidores y que se refiere al papel del Folato en los trastornos psiquiátricos y entre ellos en especial la depresión. (8, 19, 21, 6, 3, 14).

La deficiencia del folato puede estar asociada a desnutrición o carencias dietéticas de Acido Fólico, con algunas enfermedades crónicas y con el uso crónico de algunos medicamentos entre los que sobresalen : los anticonvulsivantes, los barbitúricos y agentes usados

en quimioterapia oncológica. Entre los estudios realizados en pacientes psiquiátricos cabe mencionar el de Carney (6) realizado en 1967 en el cual se evaluaron los niveles de folato sérico a 423 pacientes hospitalizados; junto a los resultados esperados de que las cifras bajas de folato se encontrarían en pacientes epilépticos, encuentra que en el grupo de deprimidos endógenos la frecuencia de niveles bajos es mayor que la esperada. Reynolds hipotetiza que esto no es casual, sino que el déficit pudiera tener una relación etiológica en la aparición de ciertas depresiones. Como parte del cuadro clínico de la depresión mayor, es muy frecuente la pérdida del apetito con lo cual es razonable pensar que el déficit de folato pudiera ser secundario a este fenómeno. Reynolds plantea en cambio la posibilidad de que se establezca un círculo vicioso en el cual el déficit de folato desarrolla una depresión la cual por los trastornos en el apetito, simplemente perpetuaría o agravaría el déficit original. Carney en 1970 (5) reporta un estudio retrospectivo en pacientes deprimidos tratados con Acido Fólico conjuntamente con el tratamiento antidepresivo. Pone en evidencia la disminución del tiempo de estadía hospitalaria y la significativa recuperación social del grupo que recibió el complemento vitamínico en comparación con aquellos pacientes, que no lo recibieron.

El metabolismo y funciones del ácido fólico tiene una íntima relación con el SAM el cual es el principal donador de metilos en muchas reacciones químicas cerebrales (20, 21).

La interacción metabólica entre SAM y folato está representada en la siguiente gráfica:



El primer paso en el proceso de biosíntesis de SAM es la reducción del 5-10-metilenetetrahidrofolato a 5-metilenetetrahidrofolato (5-MTHF) reacción que es catalizada por la

metilnotetrahidrofolato reductasa cuya actividad está regulada por los niveles de SAM. El siguiente paso involucra la metilación de la homocisteína (HCl) mediante la ganancia del grupo metilo de la 5-MTHF con lo cual se obtiene Metionina, en esta reacción la enzima que participa es la 5-MTHF-HCl metil transferasa y requiere de vitamina B₁₂ y SAM, como cofactores. La Metionina se suma al ATP produciéndose SAM cuyo grupo metilo será donado en reacciones involucradas en el metabolismo de aminas, proteínas, nucleoproteínas, neurotransmisores y fosfolípidos de membrana.

El metabolismo de las monoaminas es influenciado por la administración de SAM según el reporte de Botiglier (4) luego de la administración de 200 mg. de SAM durante catorce días a pacientes deprimidos, los niveles de SAM en plasma y sangre total así como los de folato y MHPG en LCR no son diferentes de los de controles que recibieron placebo. Pero sí se encontró una elevación significativa en los niveles de SAM y 5-HIAA en LCR, en el grupo que recibió el medicamento. Aunque existió una elevación del Acido Homovanílico (AHV) en LCR, ésta no fue significativa.

Cimino y col. en 1994 (9) reportan un trabajo en el cual mediante la administración crónica de SAM, se modifica la fluidez de las membranas neuronales con lo cual se restablece el funcionamiento

normal del sistema de receptores B-Adrenérgico y Dopaminérgico que se había alterado por la edad.

En 1984 también Chabaness y col. (11) reportan el ritmo circádico de SAM en la Pineal y recalcan la estrecha relación que guarda con la producción de Melatonina, la cual parece estar involucrada en trastornos del sueño, memoria y también en trastornos afectivos. (2).

Resumiendo los hallazgos mencionados previamente, se pueden enumerar las siguientes conclusiones:

1) Pacientes psiquiátricos en general y deprimidos en particular cursan en una alta proporción, con déficit de folato, aunque esta alteración no sea tan severa como para provocar alteraciones hematológicas (anemia megaloblástica).

2) El folato está íntimamente relacionado con la producción de SAM el cual es el principal donador de metilos para una serie de reacciones químicas cerebrales entre las que se destacan la formación de fosfolípidos de membrana, aminas, proteínas, etc.

3) El déficit de folato interfiere con la síntesis de 5-HT, neurotransmisor que ha sido frecuentemente involucrado en la neuroquímica de la depresión.

4) La SAM es imprescindible para la formación de Melatonina la cual al parecer tiene estrechas relaciones con depresión.

5) La SAM tiene influencia en el metabolismo de las monoaminas.

6) Estudios previos demuestran que la SAM tiene propiedades antidepresivas superiores al placebo e iguales a los antidepresivos tricíclicos con la ventaja que su efecto es más rápido y no se han reportado efectos colaterales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen tipos de depresión cuyo curso y tratamiento son tórpidos. La psicofarmacología tiene como una de sus metas primordiales el encontrar nuevas y más eficaces maneras de enfrentar una entidad clínica. El implementar nuevos recursos terapéuticos que sugieren la posibilidad de ayuda efectiva, con bajos efectos colaterales y brevedad de respuesta cae dentro de las metas propuestas y la S-Adenosil Metionina parece cumplir con esos requisitos.

HIPOTESIS

La S-Adenosil Metionina es una sustancia con propiedades antidepresivas iguales a las de los tricíclicos y con la ventaja sobre éstos de actuar en forma más rápida y con menos efectos colaterales.

OBJETIVO

Probar la eficacia del S-Adenosil Metionina (SAM) vs. Clorimipramina en pacientes deprimidos.

Estudiar si la administración de SAM afecta los niveles sanguíneos de folato y urinarios de MHPG.

DESCRIPCION DE LA MUESTRA

La muestra está integrada por pacientes de ambos sexos, que reunieron los siguientes criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Edad entre 18-65 años
- b) Reunir los criterios para depresión mayor según el DSM III. (22)
- c) Un record de 18 o más en la Escala de Depresión de Hamilton. (23)
- d) Firmar consentimiento de participación en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes con disfunción renal; hepática; discrasias

sanguíneas; que sean detectables en los exámenes de laboratorio que se les soliciten, (hematuria, proteinuria, elevación de transaminasas, anemia megaloblástica). Igualmente pacientes que durante el examen físico presenten otra alteración médica, o neurológica que pueda estar asociada al cuadro clínico, como elemento causal. (Hiperhipotiroidismo, Cushing, etc).

- b) Pacientes psicóticos, epilépticos o que estén cursando con un Síndrome Orgánico Cerebral.
- c) Pacientes con riesgo suicida.
- d) Mujeres que amamanten, embarazadas o con posibilidades de estarlo. (Pacientes que estén tomando anticonceptivos sí podrán incluirse).
- e) Pacientes que se sabe o se sospecha de abuso de alcohol u otras drogas.

CRITERIOS DE BAJA DEL ESTUDIO

Los pacientes serán excluidos del estudio por las siguientes razones:

- a) Reacciones adversas (alergia, reacción idiosincrática al medicamento u otra reacción que clínicamente se considere como relacionada al medicamento y que

interfiera con el normal funcionamiento del paciente, o ponga en peligro su vida).

- b) Enfermedad (intercurrente que interfiera con el metabolismo o eliminación normal de medicamentos. (Enfermedad renal o hepática).
- c) No adherencia al protocolo.
- d) La decisión del paciente de no continuar el protocolo.
- e) Otra. La razón de la baja será señalada en forma de reporte.
- f) Ausencia de mejoría luego de las dos primeras semanas de tratamiento, lo cual será definido por una disminución en el puntaje de Hamilton inferior al 25% de la calificación original.

TERAPIA CONCOMITANTE

Cualquier terapia concomitante empleada para otras enfermedades surgidas durante el estudio fue consignada.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio doble ciego de dos semanas de duración, durante las cuales se administró SAM o Clorimipramina.

a grupos distribuidos aleatoriamente.

PROCEDIMIENTO

1. RECOLECCION DE LA MUESTRA

- a) Evaluación Clínica: El investigador responsable entrevistó a pacientes que le fueron referidos, se elaboró una historia clínica y se les explicó en qué consistía el estudio, solicitándoles que firmen un consentimiento de participación. Las fuentes de referencia de pacientes fueron los institutos de salud que están asociados al programa de Psiquiatría de Enlace. (INNSZ, INCICH, INER, INC). (A nexos 2 y 3)
- b) Se aplicaron las escalas de depresión de Zung - auto-aplicable - (24) y de Hamilton (23).
- c) Se realizó un examen físico completo dando especial importancia al de valoración de trastornos orgánicos que puedan relacionarse al cuadro clínico. (SOC, Hipotiroidismo, alteraciones neurológicas, etc.)
- d) Se incluyeron en el estudio a los pacientes que reúnan los criterios de Depresión Mayor de acuerdo con el DSM III (22) y en los cuales no existan los criterios de exclusión antes mencionados.

- e) Los pacientes que habían estado con medicación psicotrópica exceptuando Oxacepam y/o Triazolam entraron a un período de lavado de 2 semanas durante las cuales se realizaron los exámenes de laboratorio, los pacientes que habían estado sin medicación, luego de estos exámenes empezaron inmediatamente con el tratamiento.

2. EVALUACION QUIMICA

- a) Se realizó una valoración hematológica mediante la prueba de SAM 12-60 y como dato extra se solicitaron niveles de folato. Se valoró la función renal mediante un Examen General de Orina (EGO).
- b) Se pidió al paciente la recolección de orina durante 24 horas para la determinación de valores basales de MHPG. Para esto se les proporcionó un frasco con preservante y se les indicó el procedimiento de recolección y los cuidados que se deben guardar en cuanto a la dieta durante el tiempo de recolección (anexo 1).
- c) Luego del tratamiento en los pacientes que continuaban en el estudio se solicitaron exámenes de laboratorio (PFH, determinación de folato y se recolectó nuevamen-

te la muestra de orina de 24 horas).

3. TRATAMIENTO

- a) Los pacientes incluidos en el estudio, fueron distribuidos en forma aleatoria en dos grupos (1 y 2). La asignación fue realizada mediante una tabla de números aleatorios, por una persona ajena al proyecto. Los pacientes del grupo uno recibieron SAM liofilizado 200 mg + 5cc de solvente, vía intramuscular a las once de la mañana por un período de catorce días. Los pacientes del grupo dos recibieron Clorimipramina ampollitas de 25mg las cuales se iniciaron con una diaria y se fueron incrementando hasta una dosis total máxima de 75 mg. Los incrementos se hicieron cada tercer día. El medicamento fue aplicado por la misma vía a la misma hora y durante el mismo tiempo que SAM.

El investigador asociado fue quien recolectó los síntomas colaterales mediante la aplicación de una lista de síntomas (anexo 4). Las escalas de Hamilton subsiguientes fueron aplicadas los días 1, 3, 6, 9, 12, 15, por el investigador responsable el cual era ciego al tratamiento que estaba recibiendo cada paciente. En estos mismos días se pidió al paciente completar la escala de depresión de Zung.

RESULTADOS

Se estudiaron 15 pacientes, de los cuales doce completaron las dos semanas de administración parenteral del medicamento. Tres pacientes salieron del estudio; uno del grupo de SAM el cual no regresó luego de su primera inyección; y 2 pacientes del grupo de Clorimipramina, 1 de ellas por efectos indeseables de la droga manifestados por intenso mareo, vomito, cefalea y temblor; y una paciente por cuanto, desarrolló inflamación en la region glutea, en el sitio de la administración del medicamento.

De los 12 pacientes restantes estuvieron distribuidos seis en cada uno de los grupos. El grupo de pacientes que recibió SAM estuvo constituido por 3 hombres edad promedio $27.67 \pm D.S. 5.51$ años y 3 mujeres edad promedio $47 \pm D.S. 17$ años, la edad promedio del grupo íntegro fue de $41 \pm X - ds 17.06$ años. Los pacientes que recibieron Clorimipramina fueron 2 hombres y cuatro mujeres edad promedio del grupo íntegro fue de $45.5 \pm X - D.S. 14.54$. No hubo diferencia significativa en cuanto a edad entre los dos grupos. Tabla 1 (Pág. 31).

Se realizó la prueba de Spearman para comprobar el índice de correlación entre los puntajes de las escalas de Zung y Hamilton,

lo que mostró una alta correlación entre las mismas $r= 0.78$ $T=7.65$.

Para el análisis de resultados al comparar los puntajes de las escalas de Zung, Hamilton y la de efectos colaterales, Intra grupo e Intergrupos, se utilizó la prueba U DE Mann Whitney.

El puntaje del Hamilton basal de ambos grupos no mostró diferencia significativa. Los pacientes que recibieron SAM tuvieron un Hamilton basal de $32.33 + / - E.S. 2.4$, mientras que el de los de Clorimipramina fue de $29.33 + / - E.S. 1.13$. La escala de Zung tampoco mostró diferencias en el puntaje entre los grupos $75.17 + / - ES 6.33$ y $69.00 + / - ES 1.6$.

Al final de la primera semana los Hamilton de ambos grupos habían disminuido a $22.50 + / - ES 4.31$ y $17.67 + / -0.92$ para SAM y Clorimipramina respectivamente; se realizó una U de Mann Whitney para las diferencias de puntaje basal y de primera semana entre los dos grupos, la cual no demostró diferencia significativa. De la misma manera se observó una disminución en los puntajes del Zung, siendo estos de $68.17 + / - ES 3.75$ para el grupo de SAM y de $58.67 + / - ES 2.08$ para el de Clorimipramina lo que tampoco mostró una diferencia significativa entre los dos grupos. (Cuadros 1, 2 y 3) Págs. 35, 36, 37.

Para la segunda semana el Hamilton del grupo de SAM era de $17.67 + / - ES 3.45$, mientras que el de Clorimipramina era de $12 + / - 1.28$ y la escala de Zung mostró puntajes de $61.50 + / - ES 6.51$ y $58 + / - ES 46$, lo que no demostró diferencia entre los grupos. Cuadros 1, 2 y 3. (Págs. 35, 36, 37).

Los resultados del análisis al comparar los resultados basales con los de primera y segunda semana intragrupo con cada una de las escalas son : Grupo SAM en Hamilton, basal vs primera semana $U 1 = 29$, $U 2 = 7$ $p < .05$ Basal vs. segunda semana, $U 1 = 34$, $U 2 = 2$, $p < 0.01$. En el Zung los resultados fueron : Basal vs primera semana : $U 1 = 26$ $U 2 = 10$ que no es significativa. Basal vs. segunda semana $U 1 = 26.5$ $U 2 = 9.5$ que no es significativa, pero demuestra una fuerte tendencia $p = 0.1$.

Grupo Clorimipramina, puntajes de Hamilton; Basal vs. primera semana $U 1 = 35$, $U 2 = 1$, $p < 0.005$; Basal vs. segunda semana $U 1 = 36$, $U 2 = 0$; $p = 0.001$. En la escala de Zung se obtuvieron los siguientes resultados : Basal vs Primera semana : $U 1 = 32.5$, $U 2 = 3.5$, $p = 0.01$; Basal vs. segunda semana : $u 1 = 31$, $U 2 = 5$, $p < 0.05$. Tablas 2 y 3 (Págs. 32, 33).

Analizando los resultados en cada uno de los grupos vemos

que de los seis pacientes que recibieron SAM dos pacientes (uno de cada sexo) no respondieron al tratamiento, curiosamente estos pacientes corresponden a los niveles de folato más bajos obtenidos dentro de los dos grupos. Paciente 6 niveles de folato basal de 1.9 y paciente 10 : niveles de folato de 3. (Los valores normales se reportaron entre 5 y 10 mg). Dentro del grupo de pacientes que recibió Clorimipramina sólo una paciente (# 2) tuvo cifras de folato por debajo de lo normal, 4.6. Esta paciente sí respondió a Clorimipramina. Con estos datos se realizó una prueba exacta de Fisher, cuyo valor de alfa es de $p < 0.01$. Tabla 4, Pág. 34.

De los seis pacientes que recibieron Anafranil, 5 tuvieron una evolución satisfactoria y habían tenido buena respuesta para el final de la segunda semana. La paciente que no respondió ha recibido otros antidepresivos en tiempos y dosis adecuadas sin que haya tenido buena respuesta y de hecho está clasificada como resistente.

Se realizó un análisis de efectos colaterales. Al revisar las listas de síntomas de cada uno de los pacientes, encontramos que los síntomas físicos reportados antes de recibir medicamento, son más altos que los reportados al final de las dos semanas. Se realizó una U de Mann Whitney para comparar la disminución en el puntaje original con el puntaje de la segunda semana. Para esto se agrupó

a los 50 ítems de la lista en 11 grupos de síntomas.

1. Síntomas Conductuales
2. Síntomas Cardiovasculares
3. Síntomas Extrapiramidales
4. Gastrointestinales
5. Urogenitales
6. Piel
7. Sueño
8. Mareo
9. Cefalea
10. Visión Borrosa
11. Miscelaneos (ver anexo)

Se hizo un análisis intra-grupo. Tanto los pacientes que recibieron SAM como los de Clorimipramina, mostraron una disminución significativa de sus síntomas físicos al final de la segunda semana de tratamiento, $p = 0,02$. Luego se realizó un análisis de los puntajes disminuidos en cada uno de los grupos de síntomas y se comparó entre los dos grupos de pacientes, ninguna de las U resultaron significativas, presentaron tendencia hacia la significancia, lo que quiere decir una disminución más pronunciada en síntomas, el grupo de alteraciones del sueño para los pacientes que recibían SAM, $U = 9$ $p = 0,09$.

DISCUSION

Los resultados expuestos al parecer confirman la actividad antidepressiva de la S-Adenosil Metionina reportada en estudios previos. La mejoría en el 66.6 % de los pacientes es similar a los resultados obtenidos por otros investigadores. Uno de los pacientes considerados como falla en el análisis de los datos, mostró al menos una mejoría parcial de los síntomas depresivos, pero esto podría también adjudicarse al hecho de sentirse atendido, más todavía si se toma en cuenta que la visita era diaria.

No existen diferencias significativas entre drogas observables a través de las escalas de depresión de Hamilton y Zung. No se detectaron efectos colaterales durante la administración de SAM, lo cual también va acorde a informes previos. Debe aclararse el hecho de que los síntomas físicos fueron reportados con mayor frecuencia antes del tratamiento con las dos drogas y estos tendieron a disminuir, conforme el cuadro depresivo desaparecía, la disminución alcanzó significancia en los dos medicamentos, sin presentar diferencia entre una y otra.

La marcada baja en los puntajes de Hamilton y Zung del grupo de Clorimipramina al final de la primera semana del tratamiento,

con las dos drogas y estos tendieron a disminuir conforme el cuadro depresivo desaparecía, la disminución alcanzó significancia en los dos medicamentos, sin presentar diferencia entre una y otra.

La marcada baja en los puntajes de Hamilton y Zung del grupo de Clonimipramina al final de la primera semana del tratamiento, nos hace pensar que esto se podría deber a que el medicamento actuó rápidamente, o que los puntajes en las escalas disminuyeron a expensas de la mejoría en síntomas como ansiedad, producidos por el efecto tranquilizante de este tipo de antidepresivo. Además los efectos colaterales de los tricíclicos como resequedad de boca que se presentó en todos los pacientes podría jugar un papel importante en la mejoría, pues es asociado con "actividad" del medicamento, lo que incrementa las expectativas de cambio y mejoría. Mientras que en el grupo que recibió SAM se presentaron menos síntomas nuevos y por lo tanto, el paciente no sintió que el medicamento estaba actuando.

Quizá el dato más curioso y hallazgo serendípico de este estudio, y para el cual carecemos de una explicación, resultó la coincidencia de ausencia de respuesta en aquellos pacientes que recibieron SAM y que presentaban niveles bajos de Folato. Vale la pena mencionarse que el paciente con los niveles más bajos de Folato, luego de la prueba terapéutica con SAM, fue tratado con tricíclicos, mostrándose

resistente a presentar mejoría y ésta se alcanzó únicamente, cuando se dió Acido Fólico asociado al antidepresivo; la otra paciente con niveles bajos de folato luego de SAM recibió tricíclicos en dosis y tiempos adecuados sin observarse mejoría, al momento se está haciendo la prueba terapéutica con IMAOS. El paciente que recibió Clorimipramina y que pese a tener cifras de folato por debajo de lo normal sí mostró mejoría, tenía valores muy cercanos a la normalidad y este hecho podría explicar en parte la diferencia de respuestas.

CONCLUSIONES

Se comprobó una parte de la hipótesis, esto es: La S-Adenosil Metionina tiene poder antidepresivo similar al de los otros tricíclicos.

No se comprobó el que sea más rápido que los antidepresivos tricíclicos.

Se encontró que pacientes con niveles bajos de Folato podrían ser resistentes al tratamiento antidepresivo a base de S-Adenosil Metionina.

Se necesita continuar investigando en torno al papel del Folato dentro de los trastornos afectivos, en especial en aquellos pacientes que se muestren resistentes a los tratamientos convencionales.

Dada las características particulares de la S-Adenosil Metionina, su relación con el metabolismo del folato y su efectividad como antidepresivo, la investigación en torno a esta sustancia puede ofrecer fructíferas aportaciones al entendimiento de la patofisiología de los trastornos afectivos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Agnoli A, et Al : Effect of S-Adenosyl-L-Methionine (SAM) Upon Depressive Symptoms. 1976, J Psychiat. Res. 13, 43-54.
- 2.- Baldesarini R J, Kopin I J : S-Adenosylmethionine in Brain and other Tissues. 1966, J of Neurochem 13, 769-777.
- 3.- Botetz, MI et Al : Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxy-tryptamine synthesis in the man and rat. 1979, Nature, 278, 182-183.
- 4.- Bottiglieri T et Al : S-Adenosylmethionine influences Monoamine Metabolism, 1984, The Lancet, i, 224.
- 5.- Carney MW, et Al: Associations of Subnormal Serum Folate and Vitamine B12 and effects of Replacement Therapy. 1970; J Nerv Ment Dis, 150, 402-412.
- 6.- Carney MW : Serum Folate in 423 Psychiatric Patients, 1967, British Medical Journal, 4, 512-516.
- 7.- Carney MW, et Al : Switch Mechanism in Affective Illness and S-Adenosylmethionine. 1983, The Lancet, i, 820-821.
- 8.- Caruso I, et Al : Antidepressant Activity of S-Adenosylmethionine 1984, The Lancet, i, 904.
- 9.- Cimino, M; et Al : Age related modification of Dopaminergic and B Adrenergic receptor sistem: restoration to normal activity by modifying membrane fluidity with S-Adenosyl Methionine. 1984, Life Sciences, 34, 2029-2039.
- 10.- Cohen S.M. et Al. The administration of methionine to chronic schizophrenic patients. A review of ten studies. 1974, Biol Psych. 8; 2, 209-225.
- 11.- Chabannes B; et Al : Diurnal variations of S-Adenosylmethionine and Adenosine content in the rat pineal gland. 1984, Life Sciences, 35, 589-596.
- 12.- Hallstrom, T : Serum B 12 and Folate Concentrations in Mental

- Patients. 1969, Act. Psych. Scan. 45, 19-36.
- 13.- Fazio C, et Al : Therapy of Schizophrenic and Depressive Disorders with S-Adenosyl-L-Methionine. 1974, IRCS; 2, 1015.
 - 14.- Kufferle B., Grunberger J : Early Clinical Double-Blind Study with S-Adenosylmethionine: A New Potential Antidepressant. En: Typical and Atypical Antidepressants : Clinical Practice, edited By E Costa y G Racagni, Raven Press, New York. 1982.
 - 15.- Lipinski J, et Al : Open Trial of S-Adenosylmethionine for Treatment of Depression. 1984, Am J Psychiatry, 141: 3, 448-450.
 - 16.- Muscettola G, et Al : SAM versus Placebo: A Double Blind Comparison in Major Depressive Disorders. En : Typical and Atypical Antidepressants : Clinical Practice, edited by E Costa y G Racagni, Raven Press. New York, 1982.
 - 17.- Osmond H, Smythies J. : Schizophrenia : A New Approach. 1952, J Ment Sci; 98, 309-315.
 - 18.- Reynolds E H, et Al : Relationship between Serum and Cerebrospinal Folate. 1972, Nature; 240, 155-157.
 - 19.- Reynolds E H, et Al : Folate Deficiency in Depressive Illness. 1970, Bri J of Psychiat. 117, 287-292.
 - 20.- Reynolds, E H; Carney, MW; Toone, B; : Methylation and Mood, 1984, Lancet, i, 196-198.
 - 21.- Reynolds, EH : Folic Acid, S-Adenosyl Methionine and Affective Disorders, Psych. Med, 1983, 13, 705-710.
 - 22.- American Psychiatric Association; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Washington, D.C., APA, 1980.
 - 23.- Hamilton MA; Rating scale for Depression, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960; 23: 56-62.
 - 24.- Zung W K : A self rating scale. Arch. Gen Psychiatry; 1965, 12: 63-70.

TABLA 1

DESCRIPCION DE LA MUESTRA					
	n =	Hombres	Mujeres	Edad \bar{X}	+ D. E
Total de pacientes	12	5	7		
Grupo 1 (SAM)	6	3	3	41.0*	17.06
Grupos (Clorimipramina)	6	2	4	45.5*	14.54

* $\chi^2 = N.S.$

TABLA 2

PUNTAJES DE ZUNG			
	Basal \pm E. S.	1a. Semana \pm E. S.	2a. Semana \pm E. S.
Grupo 1 (SAM) n = 6	75.17 \pm 5.33	68.17 \pm 3.75	61.5 \pm 6.51*
Grupo 2 (Clorimipramina) n = 6	69.0 \pm 1.06	58.58 \pm 2.08**	58.0 \pm 0.46***

U. de Mann Whitney

N.S.

N.S.

N.S.

* p = 0.1

** p = 0.021

*** p = 0.01

TABLA 3

PUNTAJES DE HAMILTON			
	Basal \pm E. S.	1a. Semana \pm E. S.	2a. Semana \pm E. S.
Grupo 1 (SAM) n = 6	32.33 \pm 2.4 -	22.5 \pm 4.31* -	17.67 \pm 3.45** -
Grupo 2 (Clorimipramina) n = 6	29.33 \pm 1.13 -	17.67 \pm 0.92** -	12.0 \pm 1.28*** -
	N.S.	N.S.	N.S.

U. de Mann Whitney

* p < 0.05

** p < 0.005

*** p = 0.001

TABLA 4

RELACION DEL FOLATO A RESPUESTA AL TRATAMIENTO

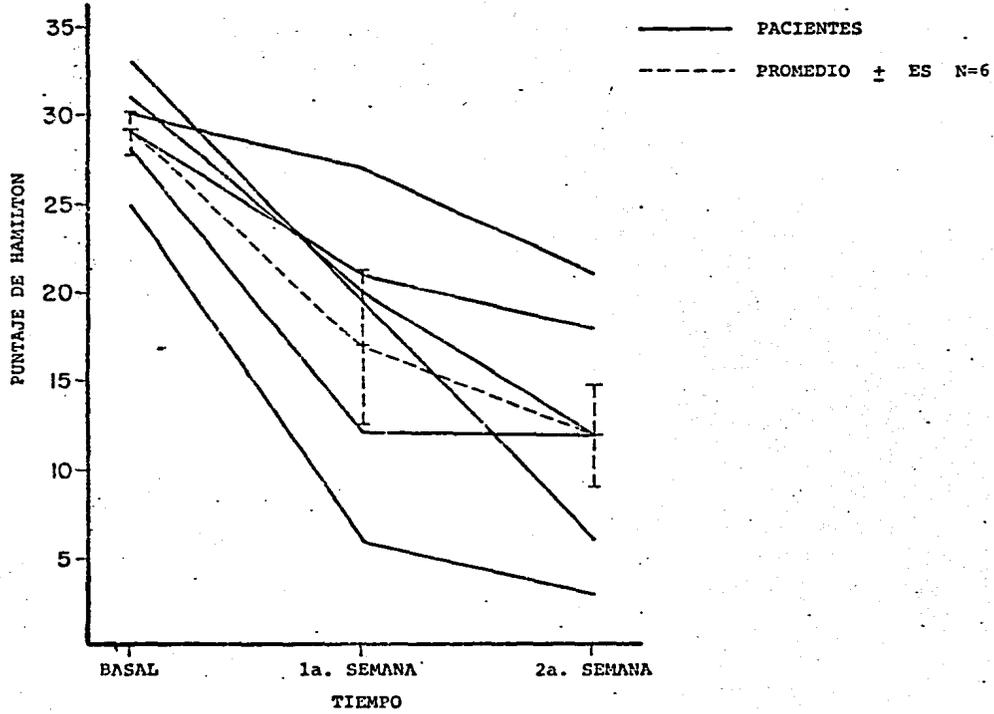
NIVELES DE FOLATO			
Respuesta	Normales	Bajos	Total
Buena	8	1	9
Mala	1	2	3
	9	3	12

n = 12

Fisher = p < 0.01

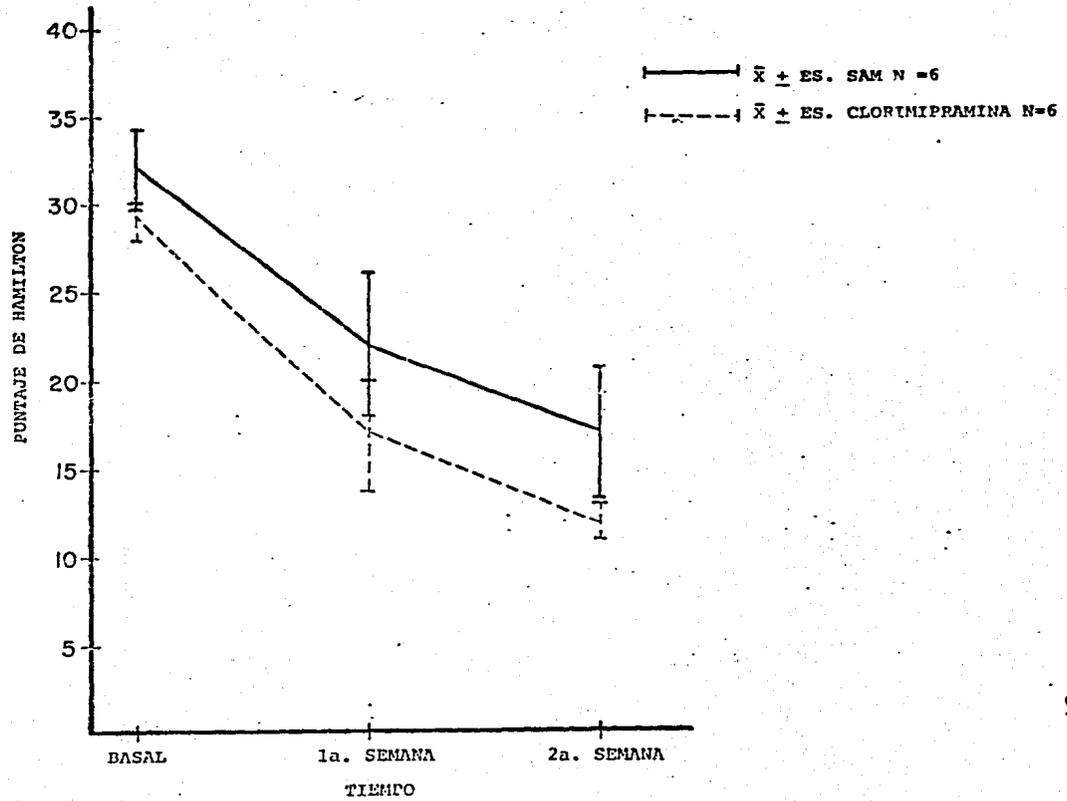
CUADRO 2

GRUPO # 2 CLORIMIPRAMINA



CUADRO 3

SAM VS CLORIMIPRAMINA



ANEXO 1

Edad	Sexo	Peso Kg.	Estatura cm.	
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Día	Mes	Año	Paciente No.	Apellido.
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			

PROCEDIMIENTOS PARA LA COLECCION DE ORINA

DE 24 HORAS.

Para que el examen de laboratorio que vamos a practicarle sea válido, es importante que considere cuidadosamente - los siguientes puntos:

1. Tiene que coleccionar en el frasco que le hemos proporcionado toda la orina excretada durante un lapso de 24 horas.
2. El procedimiento se inicia al despertarse en la mañana. - Procure orinar a estas horas para vaciar su vejiga de la orina que se formó durante la noche, de manera que esta - primera orina del día no se colecciona en el frasco.
3. A partir de ese momento y por las siguientes 24 horas, colecciona toda la orina en el frasco, cuidando que esté siempre cerrado y solamente se abra en el momento de orinar, y que la colección sea completa cada vez.
4. La colección termina a la mañana siguiente, incluyendo ahora sí la primera orina del día que será la última de la colección.

ANEXO 2

Día	Mes	Año	Paciente No.	Apellido
<input type="text"/>				

ESCALA DE DEPRESION DE HAMILTON

Seleccione de cada reactivo la opción que mejor caracterice al enfermo en el momento de la evaluación.

1. ANIMO DEPRIMIDO: (Trista, desesperanzado, desamparado, autodevaluado).

0. Ausente.

1. Estos estados de ánimo se mencionaron en el interrogatorio.

2. Estos estados de ánimo se reportaron verbalmente en forma espontánea.

3. Comunica estos estados de ánimo en forma "no verbal", es decir, mediante expresiones faciales, actitudes, voz, tendencia al llanto, etc.

4. Comunica prácticamente sólo estos estados de ánimo, en su comunicación espontánea verbal y no verbal.

2. SENTIMIENTOS DE CULPA:

0. Ausentes.

1. Autorreproche, siente que ha defraudado a alguien.

2. Ideas de culpa sobre errores pasados. Piensa en ellos repetitivamente y con preocupación.

3. Piensa que la enfermedad actual es un castigo. Delirios de culpa.

4. Escucha voces acusatorias que lo denuncian y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras.

7. TRABAJO Y ACTIVIDADES:

0. Sin dificultad.

1. Pensamientos y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionados con sus actividades, su trabajo o pasatiempos.
2. Pérdida de interés en sus actividades, pasatiempos o trabajo, ya sea reportado directamente por el enfermo o deducido indirectamente mediante sus negligencias, indecisiones y/o titubeos (siente que tiene que hacer un gran esfuerzo para trabajar y/o desempeñar sus actividades).
3. Disminución del tiempo que dedica a sus actividades, o disminución en su productividad. En el hospital se califica con 3 si el enfermo no dedica cuando menos tres horas diarias a las actividades rutinarias de su servicio de internación, si las hay.
4. Dejó de trabajar debido a su enfermedad actual. En el hospital se califica con 4 al enfermo que no participa en ninguna de las actividades de rutina, si las hay.

8. RETARDO: (Lentitud de pensamiento y/o palabra, dificultad para concentrarse, disminución de su actividad motora).

0. Ausente.

1. Ligero retardo durante la entrevista.
2. Obvio retardo durante la entrevista.
3. Entrevista difícil debido al retardo.
4. Estupor completo.

9. AGITACION

0. Ninguna.

1. Jugueteo de objetos (papeles, cabellos, etc...) con las manos.
2. Comerse las uñas, jalarse el cabello, morderse los labios, etc.

10. ANSIEDAD PSIQUICA:

0. Ausente.
1. Tensión subjetiva e irritabilidad.
2. Preocupación por cosas triviales.
3. Actitud aprehensiva aparente por su expresión o al hablar.
4. Expresa miedo o temor espontáneamente.

11. ANSIEDAD SOMATICA: (Equivalentes fisiológicas de la ansiedad).
Gastrointestinales: (boca seca, gases, indigestión, diarrea, cólicos, eructos). Cardiovascular: (palpitaciones, jaquecas). Respiratorio: (hiperventilación, suspiros). Aumento en la frecuencia urinaria, diaforesis.

0. Ausente.
1. Leve.
2. Moderada.
3. Severa.
4. Incapacitante.

12. SINTOMAS SOMATICOS GASTROINTESTINALES:

0. Ninguno.
1. Pérdida de apetito, pero come sin la insistencia de sus familiares o del personal. Sensación de pesantez en el abdomen.
2. Dificultad para comer, a pesar de la insistencia de sus familiares o del personal. Toma laxantes y otros medicamentos para síntomas gastrointestinales.

13. SINTOMAS SOMATICOS EN GENERAL:

0. Ninguno.
1. Sensación de pesantez en miembros, espalda o cabeza. Dolores de espalda, de cabeza o musculares. Pérdida de energía y fatiga.
2. Todo síntoma físico específico se califica con 2.

14. SINTOMAS GENITALES: (Pérdida de la libido, trastornos menstruales).

0. Ausentes.
1. Moderados.
2. Severos.

15. HIPOCONDRIASIS:

0. Ausente.
1. Absorto en su propio cuerpo.
2. Preocupación por su salud.
3. Quejas frecuentes, peticiones de ayuda constantes, etc.
4. Delirios hipocondríacos.

16. PERDIDA DE PESO: (Complétese ya sea A o B).
A: Cuando se evalúa por historia (antes de tratamiento).
B: Cuando se evalúa semanalmente.

(A)

0. Sin pérdida de peso.

1. Probable pérdida de peso en relación a la enfermedad actual.
2. Pérdida de peso definitiva según el paciente.

(B)

0. Pérdida menor de 0.5 Kg. de peso en la semana.

1. Más de 0.5 Kg.
2. Más de 1 Kg.

17. INTROSPECCION:

0. Reconoce que ha estado deprimido y enfermo.

1. Reconoce su enfermedad pero la atribuye a otras causas como mala alimentación, al clima, exceso de trabajo, algún virus, etc.
2. Niega estar enfermo.

18. VARIACIONES DIURNAS: (Complétese a.m. o p.m., dependiendo si los síntomas son más severos en la mañana o en la tarde).

A.M.

P.M.

0. Ausente

0. Ausente

1. Moderada

1. Moderada

2. Severa

2. Severa

19. DESPERSONALIZACION Y DESREALIZACION: (Sentimientos de irrealidad o ideas nihilistas).

0. Ausentes.

1. Leves.

2. Moderados.

3. Severos.

4. Incapacitantes.

20. SINTOMAS PARANOIDES:

0. Ninguno.

1. Sospechoso.

2. Suspica.

3. Ideas de referencia.

4. Delirios de referencia y/o persecución

21. SINTOMAS OBSESIVOS-COMPULSIVOS:

0. Ausentes.

1. Moderados.

2. Severos.

Calificación

ANEXO 3

Día

Mes

Año

Paciente No.

Apellido

ESCALA DE ZUNG ADAPTADA

S I N T O M A S	Muy Pocas Veces	Algunas Veces	La mayor parte del Tiempo	Continuamente
1. Me siento abatido y melancólico				
2. En la mañana me siento mejor				
3. Tengo accesos de llanto o deseos de llorar				
4. Me cuesta trabajo dormirme en la noche				
5. Como igual que antes solía hacerlo				
6. Todavía disfruto de las relaciones sexuales				
7. Noto que estoy perdiendo peso				
8. Tengo molestias de constipación(estreñimiento)				
9. El corazón me late más aprisa que de costumbre				
10. Me canso sin hacer nada				
11. Tengo la mente tan clara como antes				
12. Me resulta fácil hacer las cosas que acostumbro				
13. Me siento intranquilo y no puedo mantenerme quieto				
14. Tengo esperanza en el futuro				
15. Estoy mas irritable de lo usual				
16. Me resulta fácil tomar decisiones				
17. Siento que soy útil y necesario				
18. Mi vida tiene bastante interés				
19. Creo que les haría un favor a los demás muriéndome				
20. Todavía disfruto con las mismas cosas				

Para ser llenado por el médico

Diagnóstico (RDC) _____

Observaciones _____

Calificación Básica _____

Índice _____

EFECTOS COLATERALES FARMACOLOGICOS

0 = ausente 1 = leve 2 = moderado
3 = intenso 4 = severo

NOMBRE _____

<div style="display: flex; flex-direction: column; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">CONDUCCION- TUALES</div> <div style="text-align: center;">CARDIO- VASCULARES</div> <div style="text-align: center;">EXTREMIDADES-</div> <div style="text-align: center;">GASTROINTESTINALES</div> <div style="text-align: center;">UROGENITAL</div> </div>	1.	Olvidos									
	2.	Hiperactividad									
	3.	Euforia									
	4.	Nerviosismo									
	5.	Inquietud									
	6.	Hipotensión Ortostática									
	7.	Bradycardia									
	8.	Taquicardia									
	9.	Arritmias									
	10.	Edema periférico									
	11.	Tembler									
	12.	Espasmos mioclonicos									
	13.	Contracciones musculares									
	14.	Hiperreflexia									
	15.	Parestesias									
	16.	Sequedad oral									
	17.	Sialorrea									
	18.	Náusea									
	19.	Hiperfagia									
	20.	Pérdida de apetito									
	21.	Boca amarga									
	22.	Constipación									
	23.	Diarrea									
	24.	Dificultad para iniciar la micción									
	25.	Retención urinaria									
	26.	Aumento de frecuencia en la micción									
	27.	Disfunción orgásmica									
	28.	Disfunción eyaculatoria									
	29.	Disminución de la libido									
	30.	Disfunción menstrual									

día mes

