



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y
SALUD MENTAL

**"EFECTOS DEL TEMPERAMENTO Y CARÁCTER SOBRE LA
SEXUALIDAD Y RESPUESTA A TRATAMIENTO CON MIRTA-
ZAPINA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR"**

Presenta: Dr. Víctor Fernando López Suero

México, D.F. a Febrero de 2004



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 esta 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.

INAM a difundi
matenido de
Victor Fernando Lopez
Susio
01/Abril/2004

ESTADO DE GUATEMALA
MAYAGÜZGÜZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y
SALUD MENTAL**

**"EFECTOS DEL TEMPERAMENTO Y CARÁCTER SOBRE LA SEXUALIDAD Y
RESPUESTA A TRATAMIENTO CON MIRTAZAPINA EN PACIENTES AMBU-
LATORIOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR"**

Alumno: Dr. Víctor Fernando López Suero

Tutor Teórico


Dr. Humberto Nicolini Sánchez

Tutor Metodológico


Dra. Diana Molina Valdespino

"Tesis para obtener el título de especialización en Psiquiatría"

Dr. Alejandro Díaz Martínez

México, D.F. a Febrero de 2004

AGRADECIMIENTOS

Creo que este apartado tiene una gran relevancia ya que encierra la esencia de lo que me ha permitido concluir diversos proyectos en mi vida como también darles ese genuino sentido de lo que es de uno y lo que le representa. Cada uno de estos eslabones me han acompañado y son parte de mi historia que permite ahora, después del recuento de los hechos, ser una persona que quiere nacer y crecer como psiquiatra así como persona. De antemano, gracias a todos Ustedes por estar conmigo y ser parte de mi historia.

A MI ESPOSA, quien me ha apoyado y acompañado a lo largo de esta jornada y que me ha permitido SENTIR el verdadero valor de lo que es SER PAREJA. Gracias mi nena, TE AMO.

A MIS PADRES, a esos seres que con sus valores y defectos me han formado para llegar a ser un hombre de provecho y darme elementos para andar en el camino del autoconocimiento. Los amo con toda mi alma y les estoy agradecido por toda su generosidad y dedicación sin fronteras. Estoy en paz con Ustedes. Gracias.

A MIS HERMANAS, por ser mis confidentes y amigas a lo largo de mi vida y por ayudarme a crecer.

A MIS MAESTROS, por eso que lograron transmitir y permitirme imitar e introyectar en mi alma para poder llegar a donde he llegado hasta este punto en mi vida.

AL DR. HUMBERTO NICOLINI, por haberme brindado su amistad y su abrigo desinteresado y por creer en mí desde aquella vez que toqué a su puerta para conocer el camino de la investigación clínica.

A LA DRA. DIANA MOLINA, por ser una amiga y consejera así como ser trampolín para acceder a la realización de mis sueños.

AL DR. JOSÉ JUAN SÁNCHEZ BAEZ, por darme un espacio propicio para poder empezar a explorar los recovecos y dolores de mi alma y ayudarme a entender el diálogo con mis fantasmas así como por su amistad.

AL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ" por ser mi cuna formativa y darme la posibilidad de iniciar una vía de formación y recreación con la psiquiatría a través de ese espacio sagrado que es la consulta, aprendiendo y creciendo a través del otro.

ÍNDICE GENERAL

I. Introducción	1
II. Fases de la respuesta sexual humana	1
III. Farmacocinética y farmacodinámica de los antidepresivos	9
IV. Efectos colaterales de los antidepresivos. Una revisión bioquímica	12
V. Mirtazapina: perfil farmacológico, ventajas y desventajas terapéuticas	15
VI. Personalidad y Modelo biosocial de Cloninger	16
VII. Instrumentos	18
VIII. Planteamiento del problema	22
IX. Hipótesis	22
X. Objetivos	22
XI. Metodología	22
XII. Consideraciones Éticas	23
XIII. Resultados	24
XIV. Discusión	26
XV. Conclusiones	27
XVI. Referencias	28

Introducción

Quizá uno de los temas que más polémica han generado a lo largo del tiempo ha sido el de la sexualidad humana de la cual entendemos actualmente como todo aquello que se relaciona o es afectado por el sexo como son: 1) los órganos sexuales y su funcionamiento, 2) los impulsos, instintos o pulsiones, 3) y los pensamientos, sentimientos o comportamientos asociados a la gratificación sexual o reproductiva dentro de la que se incluye la atracción a otra persona.¹

El comportamiento sexual es diverso y se encuentra determinado por una interacción compleja de factores los cuales han favorecido el desarrollo de diversos modelos teóricos. La sexualidad de un individuo interactúa con otros elementos de la personalidad, con las características determinadas por la herencia biológica y cultural así como un sentido general de ser. Esto incluye la percepción de sí mismo como hombre o mujer además de que refleje las experiencias a las que se ha visto expuesto y que han tenido un papel en su historia personal o desarrollo a lo largo de la vida.

De ahí que sin perder de vista los puntos comunes para todos los individuos en aras de un tratamiento no debemos descuidar que la atención de una persona que sufre de una patología sexual se realiza al entenderla en el dolor así como de los puntos que refuerzan dicho sufrimiento.

La psiquiatría es una rama de la medicina interna, lo que nos permite recordar que el estudio de este tipo de problemas debe hacerse primeramente desde un enfoque anatómico y fisiológico que nos proporcione los elementos suficientes para entender los fenómenos mórbidos que se asocian a la sexualidad. Esto es cierto también para la respuesta farmacológica si bien existen puntos en común en especial al estudiar cómo es que los medicamentos psicotrópicos afectan al funcionamiento sexual, siendo que en muchas ocasiones este efecto es negativo.

Fases de la respuesta sexual

Desde un punto de vista psicofarmacológico la respuesta sexual humana puede dividirse en tres etapas, cada una de las cuales son distintas e independientes por la función de los neurotransmisores. Estas etapas son: libido o deseo sexual, excitación y orgasmo.

La fase de deseo se define, por lo regular, como el interés general en los objetos u experiencias sexuales. Debido a que no existe un criterio fisiológico objetivo para el deseo, se infiere de forma subjetiva por la frecuencia de reportes acerca de

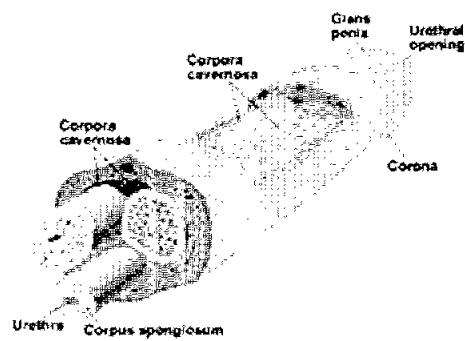
pensamientos sexuales, fantasías, sueños, anhelos así como el interés por iniciar o concretar una experiencia sexual. La definición de este constructo se complica debido a factores como actitudes, oportunidad o disposición de una pareja, estado de ánimo y salud.²

La fase de excitación se encuentra íntimamente ligada con la fase de deseo y se encuentra definida tanto por aspectos subjetivos como fisiológicos mensurables. La excitación sexual fisiológica en los varones incluye la regulación de la hemodinámica del pene la cual es dependiente de la transmisión aferente del sistema nervioso central y periférico así como una interacción muy compleja entre distintos neurotransmisores, agentes vasoactivos y factores endocrinos. Dentro del tejido sinusoidal del pene se encuentran la arteria y vena peniana que salen y drenan los cuerpos cavernosos. Los músculos lisos que se alinean con respecto a los espacios sinusoidales y la arteria central se contraen de forma tónica durante el estado de flacidez. La erección comienza cuando el músculo liso se relaja, mediado por nervios autonómicos noradrenérgicos, junto con el endotelio vascular y se libera el óxido nítrico (NO) dentro del cuerpo cavernoso del pene.³ El segundo mensajero celular, CMPC, regula los efectos del NO lo que causa relajación del músculo liso. Esta relajación disminuye la resistencia vascular lo que favorece el llenado de los cuerpos eréctiles por sangre. Una vez que existe este engrosamiento las venas emisarias se comprimen por debajo de la capa fibroelástica lo que propicia que la sangre se mantenga atrapada dentro del pene.

Por lo regular, la pérdida de erección se produce con la liberación de catecolaminas durante el orgasmo y la eyaculación. La activación de los nervios simpáticos adrenérgicos provoca la liberación de noradrenalina, la cual actúa sobre los receptores adrenérgicos localizados en el músculo liso trabecular del cuerpo cavernoso y la red venosa peniana. A esto se agrega el papel del sistema nervioso simpático para mantener el estado de flacidez. Centralmente, la erección se encuentra controlada por los centros localizados en las regiones lumbosacras y toracolumbares de la médula espinal (véase figura 1).

Las erecciones se encuentran facilitadas por varias vías que envían información desde la periferia y el núcleo supraespinal hasta las regiones bajas en la médula espinal. Incluso, el *locus coeruleus* (localizado en el puente) envía fibras noradrenérgicas tanto a las regiones anteriores del encéfalo como a la médula espinal, dentro de las que se incluyen las áreas encargadas de la erección.

Figura 1. Principales componentes anatómicos del pene.



*Se puede observar la disposición de ambos cuerpos cavernosos en donde se alojará y atrapará todo el flujo sanguíneo durante la erección. Si bien no se marcan en el dibujo se pueden observar tanto la arteria como la vena peniana ejemplificada en las regiones periféricas difundiendo el flujo hasta las regiones internas, esto mediado por un complejo cortejo neuroquímico al servicio del placer.

La fase de excitación de la mujer inicia con el incremento de la longitud y diámetro del clítoris, y la congestión vascular de la vagina, vulva, clítoris, útero y posiblemente la uretra. El clítoris comparte algunas semejanzas anatómicas con el pene y la estimulación de los nervios pélvicos favorece la relajación del músculo liso del clítoris como del músculo liso vascular. De igual forma, existe un aumento del flujo sanguíneo proveniente de las arterias hacia los cuerpos cavernosos del clítoris lo que permite una tumescencia y extrusión del mismo. El engrosamiento de la red vascular genital aumenta la presión dentro de los capilares vaginales dando como resultado el fenómeno de lubricación de la superficie epitelial de la pared vaginal. Los neurotransmisores que regulan la dilatación del músculo liso arterial como del clítoris hasta el momento se desconocen. No obstante, algunas evidencias recientes obtenidas de modelos animales sugieren que los nervios adrenérgicos inducen la contracción y los receptores α -adrenérgicos intervienen tanto en la contracción de los cuerpos cavernosos como del tejido vaginal.⁴ Estudios preliminares sugieren que el NO puede tener un papel relevante en la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso del clítoris y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) puede actuar en la relajación del tejido vaginal.

Tanto en hombres como en mujeres la fase de orgasmo se caracteriza por un pico en la sensación de placer que se acompaña de contracciones rítmicas de los órganos genitales y reproductores, cambios en las lecturas cardiovasculares y respira-

torias, y una liberación de la tensión sexual. En los hombres se piensa que la fase de emisión está a cargo de la región toracolumbar, el líquido seminal es expulsado hacia la bulba uretral mediante la liberación de noradrenalina la cual actúa sobre los receptores α -adrenérgicos, el músculo liso de los vasos deferentes, la próstata y las vesículas seminales. Durante la eyacuación, la cual está regulada por un reflejo sacroespinal, el semen es liberado a través de la uretra mediante contracciones de los músculos estriados que la rodean. No obstante, aún se desconoce los eventos neurofisiológicos a nivel central que se encuentran relacionados a la intensidad o experiencia del orgasmo. Si bien el orgasmo es el resultado tanto de una estimulación genital como psicológica la evidencia sugiere que la simple estimulación central puede desencadenarlo.

Factores endocrinos

Testosterona

Actualmente se cree que la testosterona es una hormona necesaria para despertar el interés y la actividad sexual en los varones y que los niveles circulantes necesarios para eso son menores a los valores normales. Consecuentemente, la variación de los niveles de testosterona por arriba de su umbral o bien cambios inducidos de forma exógena por arriba de este umbral no se espera que tengan una influencia en el interés o comportamiento sexual. Podemos decir, entonces, que existirían dos parámetros para la testosterona: 1. Para la respuesta sexual y 2. Para la función general del organismo.⁵

Otra de las funciones de la testosterona es que reestablece las respuestas para la tumescencia peniana nocturna al administrarse en varones con hipogonadismo con alteración en esa función. Otros estudios han demostrado que la testosterona no influye de manera significativa en la erección ante un estímulo erótico entre los varones con hipogonadismo como tampoco difirió entre los sujetos normales y con hipogonadismo.

En un estudio reciente de mujeres que fueron sometidas a una ooforectomía bilateral como a una adrenalectomía se observó que al retirarse las gónadas las mujeres presentaban una disminución en el deseo sexual a cierto grado pero que esto fue más severo cuando se extirparon las glándulas suprarrenales. Sherwin y cols.⁶ encontró que existía un aumento en el deseo sexual, excitación así como fantasías en mujeres ooforectomizadas que presentaban proporciones altas de globulina unida a testosterona, en otras palabras que existían mayores niveles de hormona circulante lo que podría traducirse que esta hormona funge como

algo predominante para el establecimiento de la fase de deseo.

Estrógenos

La mayoría de los estudios sugieren que los estrógenos tienen poca influencia sobre la fase de deseo sexual tanto en hombres como en mujeres. Incluso en algunos estudios piloto se han administrado estrógenos de manera exógena para controlar la hipersexualidad como inhibir el deseo en sujetos violadores.⁷

En mujeres no se ha observado una relación importante de los estrógenos en la fase de deseo destacándose esto en distintas poblaciones como mujeres con algún tipo de padecimiento ginecológico o bien en las fluctuaciones del deseo con el ciclo menstrual. Algo que es importante destacar es que al momento de la reposición hormonal en mujeres durante la etapa de menopausia no se ha visto una respuesta sexual favorable al utilizar únicamente estrógenos a diferencia de lo que sucede cuando se combinan éstos con andrógenos. Esto último nos indica el papel más preponderante que tienen los andrógenos dentro de la fase de deseo.

Lo que sí parece relevante de estas hormonas es que en la mujer contribuyen a establecer condiciones óptimas físicas para la realización del coito, interviniendo por ende en la fase de excitación lo que de forma indirecta influiría sobre la fase de deseo.

Prolactina

Por lo común, las personas que tienen niveles altos de prolactina reportan una disminución en el interés sexual lo cual se restaura con el uso de la bromocriptina. Esto es especialmente importante para los individuos que se ven expuestos al uso de antipsicóticos, en especial los antipsicóticos típicos ya que este efecto puede traslaparse con algunos de los síntomas propios de la esquizofrenia. Actualmente, no se conoce si la reversibilidad de los síntomas se debe a la disminución de la prolactina o al ajuste de la pobre regulación dopaminérgica en el hipotálamo.

Si bien es un componente más dentro de las fases sexuales es claro que esta sustancia puede tener un papel importante durante la fase de excitación gracias a sus características bioquímicas como es su efecto en áreas periféricas, centrales o a través de la regulación dopaminérgica.

Oxitocina

Este péptido se incrementa durante la fase de excitación como de orgasmo correlacionándose con el grado de intensidad del mismo más no con la duración del orgasmo tanto en hombres como en mujeres. Esto por ende tiene un impacto indirecto sobre el interés sexual como con aspectos de reforzamiento positivo. Sin poder extrapolar de forma completa los datos que se tienen sobre esta hormona debido a que se tienen principalmente modelos animales, en lo íntimo se ha visto que en los machos ésta facilita la erección, disminuye la latencia para la eyaculación y disminuye el intervalo entre eyaculaciones; mientras tanto, en las hembras favorece una mayor disposición para el coito.²

Cortisol

La depresión, como el síndrome de Cushing, está relacionada tanto con un aumento de la actividad del cortisol como una pérdida de la libido. Todos los datos que se tienen son indirectos pero bien destacan el impacto que tienen los aspectos endocrinológicos con el establecimiento de una disfunción sexual como por ejemplo cuando se han observado niveles altos de cortisol en hombres con una disfunción eréctil de tipo psicógeno los cuales tuvieron una respuesta muy baja a la administración intracavernosa de un relajante de músculo liso.²

Factores neuroquímicos

Óxido Nítrico

El Óxido Nítrico (NO) es un radical en forma de gas con un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno. A mediados de la década de los 80's había menos de una docena de reportes sobre el efecto del NO en los mamíferos, debido a que sólo se le consideraba como un producto de la combustión que destruía la capa de ozono. En 1980 Furchgott y Zawadzky⁸ descubren que las células endoteliales producen un factor que causa la relajación del músculo liso adyacente y lo denominan factor relajante derivado del endotelio (FRDE). En 1987 Palmer⁹ da evidencias que el FRDE es el NO y lo refiere como óxido nítrico derivado del endotelio (NODE). Esto crea un gran interés en el mundo científico acerca de este neurotransmisor atípico y los efectos que tiene sobre diferentes procesos como: choque séptico, daño por perfusión, falla cardíaca congestiva, isquemia cerebral, trauma espinal, falla renal, falla hepática, artritis, disfunción eréctil del pene, enfermedades neurodegenerativas y diversos procesos inflamatorios.

Al NO se le ha considerado como una espada de doble filo, ya que producido por las células en un momento y magnitud apropiada sirve como molé-

cula de señalización en procesos fisiológicos, en la defensa del huésped, comunicación neuronal y regulación vascular. Mientras que una excesiva producción se ha implicado como un mediador del daño neurotóxico y de la vasodilatación resistente a vasopresores en el choque séptico. En 1998 se otorga el premio Nobel de Medicina y Fisiología a los doctores Furchgott, Ignarro y Murad por sus descubrimientos del FRDE.

El NO es sintetizado a partir del nitrógeno guanidino del aminoácido L-Arginina a través de una familia de enzimas llamadas óxido nítrico sintetasas (NOS), resultando en NO y citrulina. Las NOS se encuentran como 3 isoformas.

1. NOS constitutivas: son dependientes del calcio y calmodulina para su activación y se localizan en el endotelio (NOS endotelial) y en algunas neuronas tanto a nivel central como periférico (NOS neuronal). Las NOS constitutivas tienden a tener efectos inmediatos y benéficos como el control de la resistencia vascular, flujo sanguíneo, presión sanguínea, función sexual del macho, protección en la isquemia.
2. NOS inducible: es independiente del calcio para su activación y se localiza principalmente en macrófagos, células inflamatorias, hepatocitos y músculo endotelial, teniendo efectos en horas a días, cuando es producida en condiciones fisiológicas tiene efectos antibacterianos, fungicidas y antitumorales, pero cuando es producido en forma exagerada por la estimulación de lipopolisacáridos, factor de necrosis tumoral u otras citosinas tiende a ser dañino para el organismo.

El NO es liberado por las células en respuesta a hormonas, drogas, mediadores inflamatorios y eventos biofísicos como es el cambio en el flujo sanguíneo. El NO migra del endotelio a las células del músculo liso vascular adyacentes, donde activa la forma citosólica de la enzima guanilato ciclasa que transforma el guanosino trifosfato a guanosino monofosfato cíclico (GMPc). EL GMPc es un potente relajante del músculo liso vascular (vasodilatador). De ahí que sea uno de los componentes principales para la vasocongestión y tumescencia del pene y posiblemente del clítoris.

Además reduce la disponibilidad del calcio intracelular al miocito con lo que se disminuye la sensibilidad contráctil al calcio. También causa vasodilatación por activación de los canales de potasio, hiperpolarización de la membrana y disminución de la disponibilidad de calcio intracelular. La producción del NO es evaluada midiendo los niveles

de sus productos finales (nitros y nitritos) en muestras biológicas. La producción del NO es representada por los nitritos urinarios más los niveles de nitros en suero y plasma.

En síntesis, las funciones del óxido nítrico son:

- Neurotransmisor no colinérgico no adrenergico a nivel central y periférico.
- Neurotransmisor en el control de la erección del pene.
- Regula el tono vascular (vasodilatación), presión sanguínea y perfusión a tejidos.
- Control de la autorregulación del flujo sanguíneo a cerebro y médula espinal.
- Control del flujo sanguíneo a nivel renal, gastrointestinal y pulmonar.
- Regula la liberación de renina y la homeostasis de agua y sodio modulando el volumen vascular.
- Mantiene la normalidad de la barrera mucosa gástrica e intestinal (mantiene la permeabilidad intestinal).
- Regula la motilidad intestinal.
- Inhibe la adhesión de leucocitos y plaquetas a endotelio vascular.
- Tiene actividad trombolítica y fibrinolítica.
- Modifica la percepción del dolor.
- Actúa en la regulación de la memoria.
- Es el principal responsable de la vasodilatación (hipotensión) no responsiva a vasopresores en choque séptico.
- Es el mediador del daño neurotóxico producido por el ácido quinolínico (QUIN) y glutamato (neurotransmisores excitatorios) liberados en procesos de isquemia o trauma cerebral y medular al ser estimulados los receptores NMDA y AMPA.
- Potencializa el daño oxidativo por los oxirradicales en procesos de isquemia-reperfusion al producir peroxinitros y radicales hidroxilo.
- Potencializa el daño mediado por oxirradicales y el hierro.
- Promueve la peroxidación lipídica de las membranas en conjunto con oxirradicales.
- Es el mediador de la vasodilatación cerebral por anestésicos inhalados.
- Promueve la apoptosis e inhibe la apoptosis endotelial inducida por estrés

Dentro de sus efectos sobre la sexualidad, mientras se mantenga una estimulación continua, se puede mantener un equilibrio entre el metabolismo y producción del CMPC lo que se traduce en un sostenimiento de la tumescencia tanto del pene como del clítoris. De ahí que la disfunción eréctil puede ser el resultado de una anomalía en este sistema.

Algunos medicamentos como el citrato de sildenafil ya se utilizan en humanos para el tratamiento de la disfunción eréctil. Este fármaco inhibe la fosfodiesterasa V, enzima que convierte el GMP en 5-GMP inactivo, cuando esta acción se bloquea los niveles de GMPc se incrementan y la relajación del músculo liso se intensifica con lo que se mantiene la relajación de los espacios lagunares del pene del hombre con lo cual se facilita la erección.¹⁰ Actualmente se está revisando que este medicamento también tenga un efecto directo sobre mujeres, observándose en resultados preliminares que revierten los efectos de disfunción sexual producidos por antidepresivos en mujeres con depresión mayor.

Dopamina

Podemos decir que la dopamina es la catecolamina más importante precisamente porque presenta una localización encefálica más elevada que la noradrenalina y, por tanto, su repercusión en la conducta se vuelve importante. Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen dopamina se localizan principalmente en el cerebro medio.

Las neuronas que contienen dopamina pueden dividirse en tres o cuatro grupos principales dependiendo de la clasificación: nigroestriadas, mesocorticales, tuberhipofisales y mesolímbicas. El principal tracto dopaminérgico en el cerebro se origina en la zona compacta de la sustancia negra, y proyecta axones que proporcionan una densa inervación al núcleo caudado y al putamen del cuerpo estriado; aproximadamente un 80% de toda la dopamina que se encuentra en el cerebro se halla en el cuerpo estriado. En la enfermedad de Parkinson, el tracto nigroestriado degenera. Esto da explicación a la profunda disminución de dopamina en el estriado y a los síntomas de esta enfermedad. La neurotoxina MPTP puede ser formada como un producto secundario en la síntesis de un análogo del opiáceo sintético meperidina. La ingestión o la administración de pequeñas cantidades de MPTP causan cambios bioquímicos y clínicos como los vistos en la enfermedad de Parkinson.

Los cuerpos celulares que contienen dopamina que están situados de forma medial a la sustancia negra proporcionan una inervación difusa, aunque modesta, al cerebro anterior, incluyendo la corteza frontal y el cíngulo, el séptum, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio. Se ha hipotetizado que los fármacos neurolépticos antipsicóticos ejercen su acción terapéutica a través del bloqueo de los efectos de la dopamina liberada por este sistema.

Los cuerpos celulares que contienen dopamina en los núcleos arcuato y periventricular del hipotálamo envían axones que inervan el lóbulo intermedio de la pituitaria y la eminencia media. Estas neuronas desempeñan un importante papel en la regulación de la liberación de las hormonas pituitarias, especialmente la prolactina. Adicionalmente a estas vías principales, se han encontrado interneuronas que contienen dopamina en el bulbo olfatorio y en la retina.

Los núcleos cuneiformes, el núcleo rojo, la sustancia negra y las áreas tegmentales son estructuras claramente dopaminérgicas. Lo más significativo de estas estructuras, es que sus fibras constituyen tres fascículos altamente característicos del encéfalo: el fascículo nigroestriado, que se proyecta esencialmente a los núcleos grises basales; el fascículo mesolímbico, que se proyecta sobre el sistema límbico; y el fascículo mesocortical, que alcanza, además de estructuras internas de la corteza, la gran estructura prefrontal. De ahí que la acción de la dopamina debe estar inexorablemente implicada en el control y regulación del movimiento, en la expresión de los estados afectivos y en la capacidad de proposición y juicio, como anteriormente hemos referido.

Hay, asimismo, presencia dopaminérgica a nivel talámico e hipotalámico, de una manera menos concreta, por lo que se habla de proyecciones inespecíficas que se proyectan sobre las estructuras hipotálamo-hipofisarias y tienen una clara repercusión en la regulación de la economía y el metabolismo orgánico a través de la secreción de factores de liberación de las hormonas hipofisarias.

Los agonistas a los receptores de dopamina, incluyendo las anfetaminas o la cocaína están relacionados con la aparición de síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia pero eso no es todo. Los medicamentos antiparkinsonianos, los cuales son agonistas dopaminérgicos, incrementan el deseo sexual así como producen erección. Al contrario, los antipsicóticos producen una incapacidad para obtener erección o al contrario, priapismo. Otros datos señalan que la cocaína, por ejemplo, aumenta la actividad dopaminérgica al bloquear el autorreceptor presináptico lo que nos permite pensar que de igual forma estimula el placer sexual. Ciertamente a dosis bajas, la cocaína podría estimular el placer sexual al estimular al sistema límbico y retardar la eyaculación. No obstante, el uso crónico de esta sustancia está relacionado con una disfunción sexual como un trastorno en la eyaculación, disminución del placer sexual e incluso disfunción eréctil. La cocaína a dosis altas y consumo crónico disminuye el deseo sexual.

Serotonina

La indolalquilamina 5-hidroxitriptamina (5-HT; serotonina) fue inicialmente identificada por el interés de sus efectos cardiovasculares. En 1964, Dahlstrom y Fuxe, usando la técnica de histofluorescencia de Falck-Hillarp, observaron que la mayoría de cuerpos serotoninérgicos fueron encontrados en grupos de los cuerpos celulares previamente designados por Taber, Brodal, y Walberg como el núcleo de Rafé.

El grupo más grande de células serotoninérgicas es el grupo B₇, contiguo a un grupo más pequeño de células serotoninérgicas, B₆. Los grupos B₆ y B₇ son a menudo considerados conjuntamente como el núcleo dorsal de Rafé, con B₆ siendo su extensión caudal. Otro grupo de cuerpos celulares serotoninérgicos prominente, es el B₈ que corresponde al núcleo medio de Rafé, también llamado el núcleo central superior. El grupo B₉, parte del tegmento ventrolateral del puente y del cerebro medio. Las proyecciones serotoninérgicas ascendentes, que inervan la corteza y otras regiones del cerebro anterior, vienen desde el Rafé dorsal, Rafé medio, y el grupo celular B₉. El otro núcleo de Rafé, B₁ a B₅, está situado más caudalmente y contiene un número bajo de células serotoninérgicas.

Dos caminos principales serotoninérgicos de ascenso emergen del núcleo de Rafé del cerebro medio al cerebro anterior: el camino dorsal periventricular y las radiaciones ventral tegmental. Ambos convergen en el hipotálamo caudal donde se unen al haz medial del cerebro anterior (MFB).

Los núcleos de Rafé dorsal y medial dan salida a distintos paquetes de axones que forman caminos separados para diferentes regiones cerebrales. Estructuras funcionalmente relacionadas en el cerebro son inervadas por el mismo grupo de neuronas serotoninérgicas. Por ejemplo, el hipocampo y el séptum (estructuras límbicas) parecen estar inervadas predominantemente por neuronas del Rafé medial, mientras el estriado y la sustancia negra (sistema de los ganglios basales que median la actividad motora) son inervados por el Rafé dorsal. Los dos núcleos de Rafé mandan proyecciones neuronales solapadas a la neocorteza. Además, células dentro del Rafé dorsal y medial son organizadas en zonas particulares o grupos que mandan axones a áreas específicas del cerebro como la corteza o el hipocampo.

La plasticidad se refiere a la capacidad de los sistemas neuronales para ajustarse a demandas a corto o largo plazo sobre su actividad o funcionamiento. Es interesante que este mismo efecto

puede verse inducido tanto por la terapia electroconvulsiva como por la estimulación crónica con antidepresivos los cuales inciden sobre los factores de crecimiento, lo que en última instancia se encuentra relacionado con la respuesta clínica y la razón de la terapia a largo plazo.

Por contraste, las situaciones que requieren aumentos en la síntesis y emisión de 5-HT a largo plazo, resultan en la síntesis de la proteína triptófano-hidroxilasa. Por ejemplo, la parcial pero sustancial destrucción de las neuronas centrales serotoninérgicas resulta en un aumento de la síntesis de 5-HT en terminales residuales. El aumento de la síntesis de 5-HT resulta de más triptófano-hidroxilasa que está presente en los terminales residuales.

Como se esperaba, las terminales serotoninérgicas hacen los contactos usuales sinápticos especializados con las neuronas blancas y liberan serotonina siguiendo la estimulación nerviosa. En la mayoría de las áreas del sistema nervioso central de los mamíferos, hay al menos algunos lugares donde la 5-HT es liberada y no se ha encontrado evidencia sobre la especialización sináptica. En este caso, el neurotransmisor es liberado y difundido a cierta distancia. El porcentaje de terminales 5-HT asociados con especializaciones sinápticas, varía en regiones cerebrales particulares. La apariencia de contactos sinápticos especializados sugiere asociaciones relativamente estables y fuertes entre una neurona presináptica y su objetivo. A la inversa, la ausencia de especialización sináptica implica una interacción dinámica y quizás menos específica, con las neuronas objetivo. En este caso, la 5-HT puede actuar como un neuromodulador. La actividad de 5-HT en la sinapsis se termina, primariamente, por su realmacenamiento en las terminales serotoninérgicas.

Los efectos sinápticos de muchos aminoácidos y neurotransmisores monoaminérgicos, incluida la 5-HT, son terminados por unión de estas moléculas a proteínas específicas de transporte. El sistema de transporte para la 5-HT está localizado en las neuronas serotoninérgicas.

La estructura del transportador de serotonina es bastante diferente de la estructura de los receptores asociados a la proteína. Los medicamentos que son inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT, como la fluoxetina, sertralina o escitalopram, son ampliamente usados como antidepresivos. La clomipramina, que tiene una selectividad moderada *in vivo* para inhibir la recaptura de 5-HT en comparación con la noradrenalina, es utilizada para el tratamiento del trastorno de ansiedad o

trastorno obsesivo-compulsivo, entre otros padecimientos.

Algo que ha sido toda la vertiente de estudios realizados en la última etapa del siglo XX son los que se han enfocado a los aspectos farmacológicos y fisiológicos que han definido varios subtipos de receptores para serotonina. El desarrollo del ensayo de unión al radioligando fue propuesto por Pertoutka y Snyder en 1979 para etiquetar dos clases de receptores serotoninérgicos en el cerebro. Los lugares de unión con alta afinidad por [³H] 5-HT fueron designados como receptor 5-HT₁; los lugares de unión etiquetados con alta afinidad por [³H]espiroperona fueron denominados como receptor 5-HT₂.

Tanto en el hipocampo como en el núcleo de Rafé, los receptores 5-HT_{1A} están asociados a la apertura de los canales K⁺, presumiblemente de forma directa a través de una proteína G. En las áreas del campo terminal como el hipocampo, los receptores 5-HT_{1A} están también asociados mediante una proteína G a la inhibición de la actividad de la adenilciclasa. El receptor 5-HT_{1A} es clasificado como estando asociado a ambos la estimulación y la inhibición de la adenilciclasa, siempre en la misma región cerebral.

En la sustancia negra, demostrada por estudios de unión de radioligandos, una alta densidad de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, estos receptores serotoninérgicos están asociados a la inhibición de adenilciclasa a través de la proteína G.

Los receptores 5-HT_{1C} y 5-HT₂ están asociados a través de la proteína G a la estimulación de hidrólisis de fosfoinositol (PI)

El receptor 5-HT₃ es un ión ligado a la apertura de canal, es un canal iónico tal que la reacción provocada por su activación no es mediada por segundo mensajero o a través de proteínas G.

El receptor 5-HT₄ en neuronas del colículo e hipocampo está asociado a la estimulación de la actividad de la adenilciclasa y a la inhibición de canales K⁺. Se ha demostrado que la inhibición de canales K⁺ en neuronas del colículo implica la producción de AMPc y la activación de proteinocinasa A dependiente de AMPc. A pesar de que el sistema del segundo mensajero asociado con el receptor 5-HT₄ es AMPc, esto parece ser si otro mecanismo de transducción también se asocia a los receptores 5-HT₄.

Los muchos subtipos de receptores para serotonina no son sólo distinguibles por su farmacología y

sistemas de segundo mensajero, sino también por su localización en el SNC.

Los receptores 5-HT_{1A} están presentes en alta densidad en el hipocampo, séptum, amígdala, hipotálamo y la neocorteza. La destrucción de neuronas serotoninérgicas con la neurotoxina 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT), no reduce el número de receptores 5-HT_{1A} en áreas del cerebro anterior, lo que indica que los receptores de 5-HT_{1A} están localizados postsinápticamente en éstas regiones del cerebro. Muchas de estas áreas terminales del campo serotoninérgico, son componentes del sistema límbico, el curso que se piensa que está implicado en la modulación de la emoción. La presencia de receptores 5-HT_{1A} en alta densidad en el sistema límbico, indica que los efectos propuestos de 5-HT o medicamentos serotoninérgicos en los estados emocionales, pueden estar mediados por los receptores 5-HT_{1A}. Actualmente se sabe que al activarse al receptor 5-HT₂ por el efecto que tienen algunos de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) se produce un deterioro en la función sexual mientras que la estimulación del receptor 5-HT_{1A} favorece la actividad sexual, dato observado con los efectos obtenidos por medicamentos como la mirtazapina. De igual manera en modelos animales se ha observado que la activación de receptores 5-HT_{1A} disminuye el umbral para la eyaculación como también el antagonismo de los receptores 5-HT₂ inhiben la conducta sexual (monta), y la activación de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1C} inhiben la conducta sexual¹².

La serotonina está entre los muchos neurotransmisores que participan en el control hipotalámico de la secreción hipofisiaria, particularmente en la regulación de prolactina, adrenocorticotropina (ACTH), y hormona del crecimiento. Otra área de investigación incluye al papel de la serotonina en el sueño y en estados de activación (*arousal*). Las neuronas serotoninérgicas en el núcleo de Rafé dorsal muestran un cambio dramático en la actividad a lo largo del ciclo de sueño-vigilia-activación. Bajo condiciones de vigilia, las neuronas serotoninérgicas exhiben una actividad lenta, imitando a un reloj, la cuál muestra una disminución gradual conforme el animal va volviéndose somnoliento y entra en el sueño de ondas lentas. Un decremento en la regularidad del disparo acompaña esto, sobre todo la disminución de la actividad neuronal. Durante el sueño REM, (movimientos rápidos de ojos), la actividad de estas neuronas cesa. En respuesta al estímulo activado, la tasa de disparo de estas neuronas serotoninérgicas aumenta. Un estímulo auditivo (golpe) o visual (destello), produce una excitación de las neuronas serotoninérgicas del Raphé dorsal, seguida por una inhibición. Sin embargo, dentro de un modelo animal con

gatos, al exponerles a estresores ambientales como un sonido fuerte o la visión de un perro, se produce una activación simpática fuerte y una reacción conductual típica, aunque no altera la tasa de disparo de estas neuronas serotoninérgicas. Ya que la actividad tónica de neuronas serotoninérgicas parece variar de forma general en asociación con un estado conductual y no asociado con ninguna reacción conductual específica, Jacobs y colaboradores han propuesto que el papel de las neuronas centrales serotoninérgicas es coordinar la actividad del sistema nervioso, fijar el tono de actividad en conjunción con el nivel de activación del organismo.

Dentro de los aspectos de correlación clínica esto tiene una importancia preponderante ya que hasta el 70% de los pacientes con algún trastorno afectivo presentan insomnio, siendo la manifestación cardinal de una alteración del sueño. De hecho, la queja más frecuente de los pacientes con depresión mayor es la de insomnio tardío o final siguiéndole el intermitente y finalmente el inicial. Los datos polisomnográficos de la depresión son típicos y han sido reproducidos por distintos grupos y estudios aislados en el mundo:

1. Latencia acortada al primer episodio sMOR (<60 minutos).
2. Aumento de la duración del primer sMOR de la noche (>10 minutos; se ha reportado hasta 30 minutos en el paciente deprimido).
3. Aumento de la densidad de movimientos oculares rápidos por minutos en sMOR.
4. Disminución del sueño delta o de ondas lentas (estadios III y IV).
5. Fragmentación del sueño.

Esto se traduce en un deterioro para la recuperación tanto física como psicológica del individuo lo cual va exacerbando paulatinamente los síntomas. En el caso de la mirtazapina se ha observado que disminuye los despertares nocturnos, aumenta el sueño de ondas lentas así como extiende la latencia al primer episodio sMOR.

El papel de la serotonina (5-HT) en el SNC está completamente ligado al de la NA, ya que interviene en la regulación de la vigilancia, en el proceso activo del sueño, la atención, en los procesos motivacionales y en la regulación de los estados de ánimo. Por otra parte, no debemos olvidar que el control de entrada del dolor parece depender de la liberación de serotonina, que facilita la producción de endomorfinas medulares.

Toda esta serie de funciones se realiza, fundamentalmente, a través de una localización sucesiva de

estructuras, los núcleos del Rafé. Las proyecciones de estos núcleos a través del fascículo medio del telencéfalo suelen ser inhibitorias, de ahí que el papel regulador de la actividad de las catecolaminas sea inseparable del de la serotonina, hasta tal punto que para describir las áreas catecolaminérgicas del tronco encefálico se utiliza la terminología A y, por ejemplo, el locus ceruleus es la estructura A-6. Pues bien, para los distintos núcleos serotoninérgicos se emplea la terminología B, y así llamamos B₁ al núcleo del Rafé pálido, B₂ al Rafé oscuro y B₃ al Rafé magnus, como núcleos bulbares que se caracterizan por las proyecciones descendentes y, por tanto, medulares coincidiendo con las estructuras A₁ y A₂ noradrenérgicas. Los núcleos B₄, B₅ y B₆ son los núcleos pontinos del Rafé. Los grandes núcleos B₇, B₈ y B₉, que son los núcleos dorsales y medianos del Rafé, son las estructuras más rostrales, y desde ellos se ofrecen las proyecciones serotoninérgicas ascendentes hacia el hipotálamo, el tálamo, los núcleos de los ganglios basales, el sistema límbico y la corteza frontal.

Noradrenalina

La noradrenalina es, la catecolamina que se utiliza como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC), y podemos decir que la masa más compacta y densa de neuronas adrenérgicas la constituye el locus coeruleus, el cual está perfectamente identificado en el tronco cerebral.

Precisamente es desde el locus coeruleus, y también desde otras áreas noradrenérgicas inferiores como el núcleo del tracto solitario o los núcleos reticulares laterales, desde donde surgen dos grandes fascículos de proyección ascendente: el fascículo noradrenérgico dorsal y el fascículo noradrenérgico ventral. Ambos fascículos tienen una especial implicación en el nivel de actividad córtico-subcortical precisamente por su proyección a la corteza, al sistema límbico (hipocampo, amígdala y septum) y al diencéfalo, tálamo e hipotálamo. Asimismo, se proyectan descendentemente a la formación reticular de la médula, con lo que su principal papel estriba en la regulación de los niveles de vigilancia y, particularmente, en la actividad mínima de la vigilia, definiendo claramente los niveles de atención, emoción e hiperexcitabilidad; por lo que su repercusión conductual es tremendamente significativa, si bien es cierto que la división simpática del sistema nervioso autónomo también tiene una especial relevancia.

Dentro de los aspectos sobre sexualidad sabemos actualmente que estas catecolaminas tienen funciones diferentes. Por ejemplo, en el hombre la adrenalina interviene en mantener el estado de

flacidez del pene así como producir detumescencia, lo cual se correlaciona con estados de estrés súbito. No obstante, en las mujeres el sistema adrenérgico favorece la excitación sexual. Por ejemplo, en estudios donde se exponía a mujeres a ejercicio agudo se observó un incremento significativo en la actividad del sistema nervioso simpático con un incremento de la amplitud de pulsación en la vagina como en el volumen sanguíneo vagina en respuesta a un estímulo erótico en mujeres con una función sexual normal o con una disminución a ese respecto.

En contraste, los niveles séricos de norepinefrina se correlacionan positivamente con los estados de excitación y erección durante la actividad sexual y masturbación en hombres, incrementándose hasta 12 veces en la fase de orgasmo. Esto podemos correlacionarlo de igual manera con los efectos que tienen los medicamentos que actúan sobre los receptores noradrenérgicos, incidiendo de manera importante sobre la sexualidad masculina. Por ejemplo, los recientes antidepresivos que actúan sobre la neurotransmisión noradrenérgica tienen menos efectos sobre la función sexual comparándolo con los ISRS. Por ejemplo, la mirtazapina aumenta tanto la actividad serotoninérgica como noradrenérgica teniendo reportes de menores proporciones de disfunción sexual comparada con placebo. De igual manera, existe evidencia de que la yohimbina puede ser un tratamiento útil para la disfunción eréctil, gracias a su actividad noradrenérgica.

En mujeres con función sexual normal la noradrenalina también responde a los distintos estadios. Por ejemplo, los niveles plasmáticos se aumentan durante la masturbación llegando a un pico en el orgasmo disminuyendo posteriormente de forma progresiva.

Con esto podemos resumir que la fase de libido está asociada a un fenómeno dopaminérgico mediado por el sistema mesolímbico o centro de recompensa. Este sitio tanto puede mediar el orgasmo como el deseo previo al acto sexual. Por otra parte, se piensa que la prolactina tiene un efecto negativo sobre el deseo sexual lo cual ha sido un punto de gran interés pues existe una relación recíproca entre la dopamina y la prolactina. La fase de excitación está representada por la excitación de los genitales periféricos lo que se observa en los hombres como una erección y en una mujer por la lubricación y edematización. Los neurotransmisores involucrados en esta fase son la acetilcolina y el óxido nítrico.

La tercera fase es conocida como la fase de orgasmo. Las fibras serotoninérgicas mediadas por receptores 5HT_{2A} son responsables de acciones

inhibitorias sobre esta fase mientras que la innervación simpática noradrenérgica favorecen esta fase. Esto es importante pues en este punto se observa una relación entre problemas de impotencia y puntos de acción de los psicofármacos que podrían favorecer dicha condición. De igual manera se ha distinguido que en algunos trastornos psiquiátricos existe una incidencia elevada de impotencia con la severidad sintomática. Por ejemplo, se ha reportado que hasta más del 90% de los hombres con depresión severa presentan una disfunción eréctil moderada a severa.

Farmacocinética y farmacodinamia de los antidepresivos

La era moderna del tratamiento farmacológico de la depresión se inició en la década de 1950, cuando se observó que la iproniaca, un IMAO empleado en el tratamiento de la tuberculosis, mejoraba el estado de ánimo. Posteriormente los estudios de Crane y Kline demostraron su eficacia en el tratamiento de pacientes deprimidos. Por desgracia aparecieron episodios de necrosis hepática grave con este fármaco, lo que supuso su restricción para su uso con los seres humanos. Además, las graves reacciones hipertensivas asociadas a los IMAO inicialmente fueron mal comprendidas y muchos psiquiatras eran reacios a su utilización. La imipramina, el primero de los antidepresivos tricíclicos, se desarrolló a partir de la clorpromazina con la idea de encontrar un fármaco antipsicótico más eficaz. Aunque la imipramina no mostró ninguna eficacia como antipsicótico, resultó eficaz en el tratamiento de la depresión. Desde entonces se han aprobado en Estados Unidos muchos otros fármacos antidepresivos para su uso clínico. Todos muestran una eficacia equivalente en el tratamiento de la depresión mayor, aunque un individuo puede responder más a uno que a otro. Además, cada uno de estos medicamentos tiene unos efectos secundarios, letalidad en sobredosis, farmacocinética y capacidad para actuar sobre trastornos psiquiátricos comórbidos particulares¹¹.

Hasta la fecha, todos los fármacos antidepresivos actúan sobre los sistemas serotoninérgico o catecolaminérgico, o ambos, del sistema nervioso central (SNC) mediante la inhibición presináptica de la recaptación del neurotransmisor, el bloqueo del catabolismo o un efecto agonista o antagonista sobre el receptor. Independientemente de cuál sea el mecanismo, todos acaban potenciando la transmisión monoaminérgica.

La observación inicial de estos efectos condujo a la formulación de la teoría catecolaminérgica de la depresión, según la cual esta enfermedad estaría causada por un déficit relativo de neurotransmisores catecolaminérgicos, que corregirían los fárma-

cos antidepressivos; esta teoría suponía además que algunas depresiones podían considerarse «serotoninérgicas», mientras que otras serían «noradrenérgicas». Hoy sabemos que estos dos sistemas de neurotransmisión —la serotonina asciende desde los núcleos del ráfe y la noradrenalina desde el *locus coeruleus*— están interconectados mediante un sistema de retroalimentación, de manera que la inducción de uno comporta la inducción del otro mandando aferencias hacia el cerebro medio como también hacia la médula espinal.

Además, los efectos de la inhibición de la recaptura son inmediatos, mientras que la respuesta antidepressiva no aparece hasta varias semanas después. De forma bastante más sincronizada con el tiempo de respuesta antidepressiva, se produce desensibilización (*downregulation*) de los autorreceptores presinápticos, de los receptores noradrenérgicos α y β y de los receptores serotoninérgicos 5-HT₁. Dicha desensibilización puede considerarse un marcador de la adaptación neuronal inducida por los antidepressivos.

Muchos de estos receptores están unidos a proteínas G. Una unión defectuosa a estas proteínas puede traducirse en una alteración de los mecanismos de transducción intracelular¹³. En pacientes con depresión mayor podría existir una alteración de la activación inducida por la proteína G del sistema de transducción de la señal del fosfatidilinositol. Muy probablemente los antidepressivos actúan modulando las proteínas G, los sistemas de segundos mensajeros y la expresión génica.

Aunque existe claridad sobre la participación de la noradrenalina y la serotonina en la patofisiología de la depresión, no se conoce la naturaleza exacta de los roles jugados por estos neurotransmisores ni su interrelación. La reducción de los precursores aminérgicos o de las enzimas que participan en la producción de las monoaminas, ha sido uno de los medios más utilizados para evaluar la participación de los diferentes neurotransmisores en la génesis de los trastornos depresivos y se proponen como un medio apropiado para determinar diferentes subtipos de depresión mayor de acuerdo al compromiso de uno de uno u otro neurotransmisor.

Miller y cols., con el propósito de determinar si la reducción rápida de las catecolaminas induce una reaparición de los síntomas depresivos en pacientes en fase de remisión, estudiaron 19 pacientes con depresión mayor (DSM-III-R) quienes recibían un tratamiento antidepressivo (Desipramina, Mazindol, Fluoxetina o Sertralina). Según el tipo de antidepressivo, los pacientes hicieron parte del grupo de noradrenérgicos (N) (n = 9) o de serotoninérgicos (S) (n = 10). Se les administró en for-

ma aleatorizada y doble-ciego, a-metilparatirocina, un inhibidor de la tiroxina hidroxilasa que conduce a disminución de las catecolaminas sin afectar los niveles de serotonina, a dosis de 1 gramo, 3 veces al día. Este trabajo mostró que la a-metilparatirocina produjo una reaparición de los síntomas depresivos desde el primer día de administración en los pacientes N, no observable en los pacientes del grupo S. Los autores concluyeron que los efectos de la a-metilparatirocina en los síntomas depresivos se deben a los diferentes mecanismos de acción de los antidepressivos utilizados que afectan la función de sistemas neuronales diferentes¹⁴.

Sin embargo, aunque los antidepressivos exhiben diferentes mecanismos de acción en lo que respecta al tipo de sistema monoaminérgico utilizado, estudios clínicos han demostrado que aquellos pacientes que no responden a una clase de antidepressivos, en general, no responderán a otra clase. Un estudio llevado a cabo con sujetos sanos y con pacientes deprimidos sin medicación, mostró que la a-metilparatirocina o la depleción de triptófano no producen alteraciones en el afecto de los sujetos normales, ni cambios en la sintomatología de los pacientes deprimidos¹⁵. La anomalía primaria de la depresión puede ser la de un sistema neuronal altamente regulado por los diferentes sistemas monoaminérgicos y la acción de los antidepressivos trasciende más allá de la acción sobre uno u otro sistema aminérgico.

Actualmente sabemos que los diferentes grupos de antidepressivos utilizan vías distintas para producir su efecto (el cual puede verse alterado con la manipulación de esas vías), pero que el trastorno depresivo mayor va más allá de la alteración de una u otra vía aminérgica y que son las estructuras diana de esas vías a nivel límbico y diencefálico las que finalmente se verán afectadas por las alteraciones de las neuronas aminérgicas ubicadas en los núcleos del tallo cerebral. En otras palabras, y teniendo en cuenta la localización de las vías aminérgicas, no es la alteración de un núcleo en particular a nivel del tallo cerebral (*locus coeruleus*, sustancia nigra o ráfe medio) el que determina la respuesta a uno u otro antidepressivo, es la capacidad moduladora de estos medicamentos a nivel intraneuronal en las estructuras diana la que permite modificar la expresión neuronal, independientemente del neurotransmisor implicado en su mecanismo primario de acción¹⁶.

La revisión de Hyman & Nestler permite ahondar más en estos conceptos. Ellos sostienen que la acción de los antidepressivos, al incrementar en primera instancia la serotonina o la noradrenalina a nivel sináptico, consiste en "estimular" los mecanismos homeostáticos anormales de las neuronas

produciendo adaptaciones terapéuticas que llevan a alteraciones sustanciales y duraderas en la función neuronal y por lo tanto, a un nuevo estado funcional¹⁷. Con la administración prolongada de antidepresivos o terapia electroconvulsiva se presentan significativas adaptaciones como la disminución en el número de receptores β -adrenérgicos postsinápticos y 5-HT_{1A} presinápticos (desensibilización y *down-regulation*) y normalización de las tasas de disparo de las neuronas aminérgicas^{17,18}. El efecto de los antidepresivos sobre el número y sensibilidad de los receptores, más que constituir su mecanismo de acción, sirve como un marcador de la adaptación neuronal, explicando además, su largo período de latencia terapéutica (3 semanas aproximadamente). Los mecanismos por los cuales los antidepresivos regulan la expresión de RNAm de los receptores β -adrenérgicos y serotoninérgicos parecen depender del sistema AMPc, pues la administración crónica de antidepresivos conduce a la translocación nuclear de la proteína cinasa A (PKA), a la activación de factores de transcripción tipo CREB y a un incremento de la transcripción de genes de respuesta inmediata como fos¹⁹. Así pues, los antidepresivos parecen no tener diferentes acciones antidepresivas a pesar de sus evidentes diferencias en la acción a corto plazo. Esto se debe a la confluencia de esos mecanismos iniciales sobre diferentes neurotransmisores en un único y común mecanismo intraneuronal dependiente de la activación de la PKA. Por ello, se sugiere que la transducción de señales mediada por la acción de la proteína G sobre la adenilciclasa representa una clave en la solución del interrogante sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos. Afirma que para obtener alguna respuesta terapéutica se requiere de la administración del antidepresivo por más de 21 días, tiempo en el cual se producen cambios en los sistemas intraneuronales de transducción de señales dependientes de AMPc²⁰.

Un hallazgo adicional, que se viene estudiando en los últimos años, agrega un nuevo elemento en el intento por comprender el mecanismo de acción de los antidepresivos. Se ha encontrado que los efectos crónicos de los antidepresivos probablemente varían con las regiones cerebrales, con una mayor rapidez en la desensibilización de las neuronas del tallo cerebral, pero un cambio más lento y sostenido a nivel cortical²¹. Esto ha sido probado a través de varios estudios preclínicos donde la administración de Fluvoxamina, Sertralina, Clomipramina y Tranilcipromina conduce a un incremento rápido de la serotonina a nivel de los núcleos del rafe pero no a nivel de la corteza frontal y sólo una administración crónica de estos medicamentos lleva a concentraciones elevadas de serotonina en ambas áreas. Una posible explicación de este efecto inhibitorio es que el intenso bloqueo de la recaptación de serotonina a nivel somatodendrítico

permite que la serotonina estimule intensamente los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos. Las áreas corticales contienen relativamente pocos sitios de recaptura de serotonina, mientras que la sustancia nigra y los núcleos del rafe (áreas somatodendríticas) poseen una alta capacidad para la recaptación de serotonina²². Los receptores 5-HT_{1A} cumplen una función inhibitoria en la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas y la síntesis de serotonina. Es sólo la exposición crónica de los receptores 5-HT_{1A} a la serotonina la que permite, por medio de su desensibilización y de la activación de la triptófano-hidroxilasa, el incremento de serotonina en las áreas de proyección²³.

Así, el mecanismo de acción de los antidepresivos podría ser planteado como una secuencia de eventos:

- Incremento de noradrenalina y/o serotonina en el espacio sináptico por inhibición de los transportadores (en el caso de los inhibidores de la recaptura de aminas).
- Estimulo y posterior desensibilización de autoreceptores 5-HT_{1A} o α_2 que inhiben las tasas de disparo de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas.
- Incremento de serotonina y noradrenalina en el espacio sináptico tras la desensibilización y disminución de los receptores 5-HT_{1A} y 2A que permiten un incremento de las tasas de recambio de las neuronas aminérgicas.
- Estimulación de receptores postsinápticos diversos.
- Activación de los mecanismos intraneuronales de transcripción y transducción de señales.
- Desensibilización de receptores 5-HT₂ y β -adrenérgicos que más que constituir el mecanismo de acción de estos medicamentos, son marcadores de su actividad.
- Expresión de genes comprometidos en el mantenimiento del ánimo normal.

Otros mecanismos propuestos apuntan a las supuestas ventajas que tendrían los antidepresivos que interactúan con múltiples sistemas neurotransmisores. Estudios preclínicos sugieren que el uso combinado de un agente noradrenérgico y uno serotoninérgico puede incrementar la concentración de serotonina en el lóbulo frontal en un mayor nivel que cuando se utiliza el serotoninérgico solo²⁴.

La cantidad de mecanismos antidepresivos propuestos no se detiene en las hipótesis planteadas previamente. Se conoce además que la interacción de los neurotransmisores, en mayor cantidad por la acción inicial de los antidepresivos, con interneuronas GABAérgicas y glutamérgicas en la corteza prefrontal medial, conduce a un mayor número de procesos regulatorios que enlentecen el proceso de cambio terapéutico, pero a su vez lo consolidan²⁴. Por otro lado, los antidepresivos incrementan la expresión de receptores para glucocorticoides, disminuyen la expresión de tirosina-hidroxilasa (enzima indispensable en la formación de noradrenalina) y AMPc a nivel de neuronas del locus coeruleus (inhibiendo su tasa de disparo) e incrementan la expresión de los factores neurotróficos derivados del cerebro (FNDC). El pretratamiento a largo plazo con antidepresivos, por ejemplo, conduce al bloqueo del efecto estresante inducido por la tirosina-hidroxilasa. Estos efectos señalan que los antidepresivos no sólo modifican la expresión neuronal, sino también la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA). El incremento producido en el número de receptores para glucocorticoides (RGs) a nivel hipotalámico por acción de los antidepresivos permite el retorno del eje HHA a niveles de actividad normales²⁵.

Principales efectos colaterales de los antidepresivos.

Aunque los antidepresivos poseen muchos usos terapéuticos potenciales, su principal indicación aprobada es el tratamiento de la depresión mayor, tal como viene definida en el DSM-IV²⁶. En términos globales, aproximadamente el 70% de los pacientes con depresión mayor responde al tratamiento con medicación antidepresiva. Según Olfson & Klerman, y a partir de datos de la National Ambulatory Medical Care Survey de los años 1980, 1985 y 1989 de consultas en mayores de 18 años practicadas por especialistas en psiquiatría, el número de visitas que incluyó la prescripción de un antidepresivo pasó de 2.5 millones en 1980 a 4.7 millones en 1989 (de 17.9% a 30.4% de todas las visitas)^{27,28}. En Gran Bretaña el número de prescripciones para el tratamiento de la depresión aumentó en un 33% desde 1993 a 1995²⁹. La preferencia por antidepresivos ha sufrido enormes cambios con el advenimiento de los ISRS. El porcentaje de prescripciones de ISRS pasó del 3% en 1991 a 70% en 1996. A pesar del incremento referido, en la actualidad, millones de pacientes deprimidos no reciben tratamiento apropiado o son maldiagnosticados, y adicionalmente al sufrimiento individual, se presentan miles de muertes por suicidio, incremento en la morbilidad y mortalidad por enfermedades médicas cuyo curso puede agravarse con la depresión (hipertensión, diabe-

tes, artritis, enfermedades pulmonares y trastornos gastrointestinales), trastornos en la vida familiar y pérdidas económicas de millones de dólares³⁰.

La clasificación de los antidepresivos se establece por similitudes en su acción sobre los receptores y sus efectos secundarios. Todos los antidepresivos son eficaces en el tratamiento de la depresión cuando se administran a dosis terapéuticas. La elección de un fármaco antidepresivo depende de los síntomas psiquiátricos del paciente, sus antecedentes (y los de sus familiares) de respuesta a tratamientos previos, el perfil de efectos secundarios, la presencia de comorbilidad psiquiátrica o médica y el riesgo de suicidio por sobredosis. En general, los ISRS y los otros antidepresivos de nueva generación exhiben mejor tolerancia y seguridad que los antidepresivos tricíclicos y los IMAO, aunque todavía existen muchos pacientes que se benefician de estos fármacos más antiguos.

Antidepresivos tricíclicos (ATCs)

- Buena absorción oral, con niveles plasmáticos pico de 2 a 6 horas, alta unión a proteínas y tejidos, biodisponibilidad del 50% a 60% en promedio, metabolismo hepático por oxidación (microsomal), desmetilación (CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A3/4), hidroxilación aromática (CYP2D6) y conjugación del metabolito hidroxilado (activo), que varía de un individuo a otro (metabolizadores lentos o rápidos).
- Menos del 5% se excretan sin cambio. La enfermedad hepática, la disfunción ventricular cardíaca derecha (congestión hepática) y la intoxicación alcohólica (que reduce el metabolismo hepático, a diferencia de la administración crónica) pueden alterar el metabolismo de estos medicamentos.
- Los niveles plasmáticos permiten establecer dosis terapéuticas ya que son compatibles con niveles cerebrales. Deben tomarse en la mañana, 10 a 14 horas después de la última dosis y cuando el paciente lleve mínimo 5 días con una dosis estable.
- El trastorno de la función ventricular cardíaca izquierda y de la función hepática disminuye el aclaramiento de los ADTs, mientras el trastorno de la función renal disminuye el aclaramiento de los metabolitos hidroxilados de los ADTs.

Inhibidores de la monoaminoxidasa irreversibles (IMAOs)

- Presentan una absorción rápida por vía oral, con un t.máx entre 1 y 3 horas. La hipotensión ortostática y la fatiga vespertina son efectos adversos de los IMAOs que se relacionan con el tiempo de mayores niveles plasmáticos (especialmente con Tranilcipromina).
- Aunque su vida media promedio es de sólo 2 a 4 horas, pueden administrarse una sola vez al día debido a que sus efectos biológicos sobre la enzima monoaminoxidasa son irreversibles. Se requiere una inhibición del 80% de las MAOs para alcanzar la máxima respuesta antidepressiva. Además, estos medicamentos tienen una farmacocinética no lineal, siendo capaces de inhibir su propio metabolismo.
- Sus metabolitos son estructural y fisiológicamente similares a las anfetaminas y son responsables de algunos efectos estimulantes de los IMAOs, especialmente después de su ingestión. Entre los metabolitos del L-deprenil se incluyen: L-anfetamina, L-metanfetamina, N-L-propragilamfetamina y N-desmetildeprenil. La Fenelcina se convierte en b-feniletilamina y ácido fenilacético.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

- Todos los ISRS tienen una buena absorción por vía oral, aunque lenta (t.máx. = 4-8 horas). El efecto de los alimentos sobre la absorción es poco, salvo para la Sertralina que es mejor absorbida en presencia de ellos.
- La Paroxetina, y en menor medida la Fluoxetina, poseen farmacocinética no lineal debido a la capacidad de inhibir su propio metabolismo (CYP2D6), por lo que su vida media inicial puede incrementarse. La Norfluoxetina, el metabolito activo de la Fluoxetina, parece tener una cinética lineal a diferencia del compuesto original. Este perfil farmacocinético no lineal puede tener la ventaja de evitar las recurrencias en pacientes con bajo cumplimiento o de evitar o disminuir el síndrome de retiro por antidepressivos, pero puede significar también la necesidad de un mayor período de lavado cuando se opta por cambiar a otro medicamento.

- La UAP es mayor del 90%, pero debido a que la afinidad a las proteínas plasmáticas es poca, son desplazadas fácilmente por otros medicamentos de mayor afinidad como la Warfarina.
- En pacientes ancianos los niveles plasmáticos de Paroxetina y Fluoxetina pueden duplicarse en comparación a sujetos saludables menores de 65 años. Los niveles plasmáticos de Sertralina pueden incrementarse en un 40%.
- Antagonistas 5-HT₂ y antidepressivos de acción dual
- Este grupo incluye medicamentos con acción sobre la recaptura de serotonina y antagonismos de receptores 5-HT₂ (Trazodona, Nefazodona) y medicamentos que inhiben tanto la recaptura de serotonina como de noradrenalina (Venlafaxina).

Dentro de los principales efectos adversos se encuentran:

- *Efectos anticolinérgicos:* El bloqueo de los receptores muscarínicos se presentan con casi todos los ADTs. Este bloqueo explica la frecuente aparición de síntomas como sequedad de boca (que favorece la aparición de caries dental), ganancia de peso (de unos 7 kg. en 6 meses en el caso de la Amitriptilina), sudoración, visión borrosa (debido a un trastorno en la acomodación), estreñimiento, retención urinaria, precipitación de una crisis glaucomatosa (por midriasis), cefalea, irritabilidad, disfunción sexual y alteraciones cardiovasculares. Adicionalmente, los efectos anticolinérgicos crónicos de los ADTs pueden llevar al paciente a suspender el tratamiento.

La tasa de discontinuación de los ADTs (tipo aminas terciarias) como Imipramina puede ser 3 veces mayor que la tasa de discontinuación de los ISRS (22% vs. 7% respectivamente). La Pilocarpina [BETANECOL], un derivado sintético de la colina que actúa sobre receptores muscarínicos en forma agonista, ha demostrado ser efectivo en el manejo de los síntomas anticolinérgicos de la Nortriptilina, siendo superior al placebo.

- *Efectos cardiovasculares:* Los efectos cardiovasculares de los ADTs dependen en buena medida de la dosis administrada

(por encima de 3.5 mg/kg), de niveles plasmáticos elevados y de anormalidades en la conducción cardíaca preexistentes. Los ADTs estabilizan la membrana neuronal y como tal poseen propiedades antiarrítmicas tipo Ia (quinidínico). Sin embargo a dosis elevadas pueden llevar a arritmias supra- y ventriculares debido a su efecto bloqueador en la conducción distal (nódo aurículoventricular). Pueden dar además, taquicardia (incremento de 10 a 20 latidos/min), palpitaciones, bloqueo A.V., bloqueo de rama derecha y alteraciones electrocardiográficas diversas como aplanamiento de la onda T, cambios en el ST-T e incrementos del QT (mayor a 1/3 del R-R) y del PR (mayor de 0.2 seg.). Un incremento del QRS (mayor de 0.1 seg.) es el mejor indicador de la toxicidad que puede llevar al bloqueo aurículoventricular. El QTc (corregido) es útil también para tal fin; sus límites normales son de 0.46 seg. en los hombres y 0.47 seg. en las mujeres³¹.

Debe tenerse en cuenta que los pacientes deprimidos exhiben una depresión en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y una reducción en la variabilidad de la presión sanguínea, debidas a una disminución de la respuesta vagal y simpática respectivamente. La eficacia de los antidepressivos va más allá del control de los síntomas afectivos, ya que se ha reportado además un incremento en la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Otros efectos incluyen la hipotensión postural, sedación, mareo, fatiga e incremento de peso, temblor, parestesias, neuropatía periférica, extrapiramidalismo, mioclonías, trastornos de memoria y alucinaciones visuales y auditivas.

- *Disfunción sexual:* se caracteriza por disminución de la libido y disfunción eréctil debido a la acción anticolinérgica. También se ha descrito el compromiso de la eyaculación tanto por su efecto anticolinérgico como por su efecto bloqueador de receptores α -1 (con Clomipramina principalmente). Imipramina, clorimipramina y nortriptilina han sido implicadas en la inhibición del orgasmo femenino inhibido^{32,33}. Los medicamentos antidepressivos pueden subdividirse en antidepressivos heterocíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). Cada una de estas sustancias tienen un efecto específico sobre la res-

puesta sexual, si bien también depende de lo incisiva que sea la acción de la sustancia intervendrá sobre la intensidad del efecto sobre la respuesta. Por ejemplo, los antidepressivos heterocíclicos actúan sobre los receptores de acetilcolina provocando un retraso en la eyaculación como en bloqueo de la erección. Los IMAO's producen dificultades para la erección, eyaculación retrógrada o retraso en la misma, sequedad vaginal, e inhibición del orgasmo. Por último los ISRS producen una disminución del deseo sexual como una dificultad para alcanzar el orgasmo en ambos sexos.

No obstante, no debemos olvidar que el proceso depresivo *per se* está asociado con una disminución de la libido así como en variaciones en los niveles de disfunción sexual y anhedonia. Ha habido casos en donde se ha reportado una mejoría en cuanto a su funcionamiento sexual conforme mejoran los síntomas depresivos por lo que la evaluación de los efectos colaterales sobre la sexualidad ha sido difícil. Por último, muchos de los efectos colaterales a nivel sexual tienden a desaparecer con el tiempo, quizá asociado a la puesta en marcha de mecanismos homeostáticos de las aminas biogénicas.

La disfunción sexual es uno de los efectos que con mayor frecuencia se presenta durante el tratamiento antidepressivo si bien este es un dato pobremente estudiado y evaluado por el clínico. En un estudio realizado por Clayton y cols.³⁴, el cual buscaba evaluar la prevalencia asociada a distintas terapias con antidepressivos como comparar la prevalencia entre la percepción del clínico del reporte hecho directamente del paciente sobre un problema de disfunción sexual, se observó que en el total de la población, el bupropion IR (22%) y SR (25%) así como la nefazodona (28%) se asociaron con el riesgo más bajo para la disfunción sexual, destacándose que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) como la mirtazapina, y la venlafaxina XR se asociaron con las proporciones más altas (36%-43%).

En una subpoblación definida prospectivamente con la finalidad de eliminar los aspectos predisponentes para una disfunción sexual, observaron que la prevalencia de la disfunción sexual fue de 7% a 30%, obteniendo una diferencia de 4 a 6 veces mayor con ISRS o venlafaxina XR con el bupropion SR para la presentación de disfunción sexual. Otro aspecto relevante fue que los médicos subestimaron la prevalencia de la disfunción sexual asociada al uso de antidepressivos de forma consistente. De estos resultados podemos extraer algunos aspectos. Por una parte a diferencia de reportes previos

se puede observar una alta tasa de disfunción sexual con el uso de mirtazapina pero algo más preocupante es que a pesar de ser una disfunción común asociada a los medicamentos los facultativos ponen poco interés en este rubro por lo que es importante el estimular el reconocimiento del médico para esta entidad como establecer métodos de psicoeducación aunadas a la prescripción del tratamiento antidepresivo.

Mirtazapina: perfil farmacológico, ventajas y desventajas terapéuticas

La mirtazapina es un antagonista presináptico de los receptores alfa2 activo a nivel central, que aumenta la neurotransmisión serotoninérgica y adrenérgica a nivel central. La mejoría de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada de forma específica a través de los receptores 5HT1 debido a que los receptores 5HT2 y 5HT3 son bloqueados por el fármaco. La actividad antagonista sobre los receptores H1 que ejerce la mirtazapina es responsable de los efectos sedantes del medicamento. Algo a destacar es que la acción sobre los receptores adrenérgicos alfa-2 puede favorecer la mejoría de la disfunción sexual inicial generada sobre serotonina como forma de antídoto, como se ha observado con la yombina el cual es otro antagonista adrenérgico. Esto mismo se ha corroborado con estudios en donde la incidencia de disfunción sexual es menor en comparación con otros ISRS así como haber demostrado haber sido incluso superior al placebo. El principal efecto colateral a nivel sexual es disminución del deseo.

La eficacia de la mirtazapina como tratamiento para el trastorno depresivo mayor fue establecida en 6 ensayos clínicos con control de placebo con una duración de cuatro semanas cada uno en pacientes ambulatorios adultos que cumplieran con los criterios del DSM-III para dicho diagnóstico. Los pacientes fueron titulados con un margen posológico de 5 mg a 35 mg/día.

En conjunto, estos estudios demostraron que la mirtazapina fue superior al placebo en por lo menos 3 de las siguientes 4 escalas: El puntaje total de la escala de depresión de Hamilton de 21 reactivos, el reactivo que evalúa el estado de ánimo de esta escala. Y el puntaje de severidad del CGI y la escala de depresión de Montgomery Asberg.

También se encontró superioridad de la mirtazapina en comparación al placebo en ciertos factores de la escala de Hamilton como el reactivo de ansiedad/somatización y el de alteración del sueño. La dosis promedio de la mirtazapina para los pacientes que completaron los estudios fue de 21 a 32 mg/día. Un quinto estudio, semejante en dise-

ño, utilizó una dosis superior (hasta 50 mg) por día y también mostró efectividad.

En un estudio longitudinal, pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos para un trastorno depresivo mayor según el DSM-IV que habían respondido a un tratamiento agudo inicial de 8 a 12 semanas fueron aleatorizados para estudiar la continuación de la mirtazapina o el placebo hasta alcanzar 40 semanas con la finalidad de evaluar el índice de recaída. La respuesta al tratamiento fue definida si se obtenía un puntaje total en la escala de Hamilton ≤ 8 puntos y una mejoría en la impresión clínica global (CGI) evaluada por puntajes de 1 o 2 en dos visitas consecutivas empezando con la semana 6 de las semanas 8 a 12 en la fase abierta del estudio. La presencia de recaída fue determinada por los investigadores responsables durante la fase de doble ciego. Los pacientes que recibieron tratamiento continuo con mirtazapina experimentaron proporciones significativamente más bajas de recaída durante las 40 semanas subsecuentes comparadas con aquellos que recibieron placebo. Este modelo fue demostrado tanto en varones como en mujeres.

El modo único de acción de la mirtazapina es lo que se ha visto asociado con su buena eficacia clínica. Un ensayo clínico realizado tanto en Europa como en los Estados Unidos demostró que la mirtazapina tiene una serie de beneficios clínicos claros en un amplio rango de pacientes tratados en diferentes escenarios terapéuticos. Los ensayos clínicos individuales placebo-controlados como un meta-análisis han demostrado que la mirtazapina sostiene su eficacia antidepresiva, evaluada por los cambios en los puntajes totales de la escala de Hamilton como en el reactivo del estado de ánimo, iniciando desde la semana 1 hasta el fin del estudio. La evidencia corroborativa sobre la eficacia clínica de la mirtazapina se ha obtenido a partir de estudios comparativos con otros antidepresivos como la amitriptilina, clorimipramina, doxepina y la trazodona³⁵.

Como con los estudios placebo-controlados, se realizó un meta-análisis con los datos de todos los estudios aleatorizados, doble-ciego, y comparativos de la mirtazapina con la amitriptilina. Se utilizaron los datos de 732 pacientes (364 pacientes tratados con mirtazapina y 368 tratados con amitriptilina) para el análisis de eficacia. Se observó una mejoría similar en los síntomas depresivos según los puntajes totales de la escala de Hamilton en todas las visitas así como al final del periodo de estudio, además de observarse porcentajes similares de pacientes que respondieron al tratamiento tanto con la mirtazapina (70%) como la amitriptilina (73%). También se evaluó la eficacia de la mirtazapina en cuadros moderados (HAMD-

17= 18 a 24) como severos de depresión mayor (HAMD-17= ≥ 25). Se realizó un meta-análisis con estos datos generándose grupos de pacientes con depresión moderada como severa tanto en estudios comparativos de mirtazapina vs placebo como de mirtazapina vs amitriptilina. Se observó una mejoría tanto estadística como clínicamente en ambos grupos con mirtazapina en comparación al placebo. De igual manera, se observó una mejoría similar en ambos grupos con mirtazapina en comparación con los grupos de amitriptilina. Por consiguiente, puede concluirse que la mirtazapina cumple con una función antidepressiva como también puede ser candidato a utilizarse en diversos escenarios terapéuticos tanto ambulatorios como hospitalizados.

Los efectos colaterales sexuales son una reacción común y molesta a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), los cuales son un factor importante para la interrupción del tratamiento. Siendo la mirtazapina, un antagonista de los receptores α -2 y de serotonina 2 y 3, parece tener pocos efectos sobre la esfera sexual. Esto se ha ido valorando en diversos estudios^{36,37}. Por ejemplo, se realizó un estudio abierto en donde se reclutaron a 19 pacientes (12 mujeres y 7 hombres), con trastorno sexual inducido por ISRS encontrándose en una fase de remisión del trastorno depresivo mayor (HAM-D ≤ 10), cambiando el tratamiento a mirtazapina con una duración de hasta 6 semanas. La mirtazapina fue titulada entre 7.5 mg a 45 mg al día, según fuese tolerada. El funcionamiento sexual fue evaluado semanalmente con la escala de experiencia sexual de la Universidad de Arizona (ASEX), y la severidad de la depresión con la HAM-D. Lo que se observó fue que 11 pacientes (58%) tenía una recuperación del funcionamiento sexual hacia un parámetro normal (ASEX= 12 ± 3 puntos), y otros 2 (11%) informaron una mejora significativa en su funcionamiento sexual (una disminución de la ASEX de 24 ± 1 a 20 ± 0). Todos los 19 pacientes mantuvieron su respuesta antidepressiva (HAM-D después de 6 semanas de mirtazapina = 6 ± 3). Los efectos colaterales más frecuentemente reportados fueron la sedación inicial (N = 3), irritabilidad (N = 6), y tensión muscular (N = 3). La ganancia de peso fue de 4.5 a 9 kg en 3 pacientes (2 mujeres y 1 hombre). Lo que se pudo concluir fue que la mirtazapina es un antidepressivo eficaz para muchos pacientes que experimentan un trastorno sexual inducido por ISRS.

En conjunto, todos estos datos neurobiológicos han permitido diseñar herramientas terapéuticas precisas para el manejo de los síntomas con los menores eventos adversos. No obstante, a esto se ha agregado la continua necesidad de hacer cada vez más eficaz el tratamiento al sostener una

creencia o hipótesis de que si se detectan patrones sencillos pero certeros que permitan anticipar una respuesta podrían definirse subpoblaciones biológicamente predispuestas tanto para la presencia de un trastorno mental como para la respuesta a un tratamiento. De ahí que el estudio de la personalidad tenga tanta relevancia para esta creencia.

Personalidad y Modelo Biosocial de Cloninger

El término personalidad deriva del latín *persona* el cual significa máscara y denota la manera en que los individuos eligen y realizan su rol en la sociedad. Allport la define como la organización dinámica, dentro del individuo, de los sistemas psicofísicos que establecen sus adaptaciones únicas al ambiente en que viven. Otra definición podría ser que es un conjunto de rasgos y características emocionales y conductuales estables del sujeto³⁸. En términos generales podríamos decir que la personalidad, es un compuesto de disposiciones o tendencias con las que un sujeto se comporta y responde ante otros de una manera constante o bien podríamos pensar igualmente que el individuo comparte sus características con otras personas aunque cada individuo es único y diferente a otros por la combinación de estas características y el grado en que éstas se manifiestan.

Una de las clasificaciones clásicas fue proporcionada por los griegos los cuales se enfocaron en las emociones y su relación biológica con los fluidos o humores (sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema), los cuales debían encontrarse en equilibrio para que la persona pudiera acceder al estado de salud o bienestar y un exceso en cada uno determinaba una forma característica de expresión de la persona a través de las emociones como puede ser la sangre relacionándose con la impulsividad y con extroversión o la bilis negra con la melancolía. Otra acepción más reciente e igualmente basada únicamente en el aspecto físico fue la descripción realizada por Ernst Kretschmer quien definió tres estructuras corporales o somatotipos: tipo pícnico, asténico y atlético y que después cambiaron de nombre a endomorfo, ectomorfo y mesomorfo sin tener actualmente una utilidad práctica.

Si bien esta visión biológica ha tenido actualmente mayor desarrollo con el avance en las neurociencias y los modelos animales como lo hemos podido revisar en secciones previas en el modelo en estudio no podemos pasar por alto las aportaciones que Sigmund Freud y otros estudiosos nos han legado como parte de nuestra herencia cultural. A la larga, existe un complemento acerca de los principios de todas estas teorías independientemente que el marco teórico tuvo que desarrollarse para dar solidez a un pensamiento pero no está

peleada la evolución con el aquí y el ahora, sólo es un punto de observación.

El modelo de Cloninger y cols.³⁹ está basado en aspectos biosociales clasificando en tres subtipos de temperamento a los individuos: búsqueda de la novedad, evitación al daño y dependencia a la recompensa que interesantemente se les relacionaba con un sistema de neurotransmisión específico. Si bien conforme fueron adquiriéndose nuevos conocimientos y evaluaciones subsecuentes este modelo creció hasta formar lo que hoy se conoce como el Inventario de Temperamento y Carácter dividiendo en cuatro dimensiones al temperamento y en tres al carácter.

Este modelo ha sido cotejado en grupos de pacientes con diversos trastornos mentales dentro de los que destaca la depresión. Se ha observado que algunas características de la personalidad podrían predisponer a un individuo para deprimirse; que la personalidad podría modificarse después de una depresión; que la personalidad podría modificar la presentación clínica de un trastorno depresivo; y que la personalidad podría considerarse como una manifestación subclínica de un trastorno depresivo.

Se ha demostrado que la dimensión de evitación al daño se encuentra relacionada con la depresión.⁴⁰

El modelo psicobiológico de la personalidad desarrollado por Cloninger, incluye cuatro dimensiones de temperamento y tres dimensiones de carácter siendo una de sus habilidades explorar factores de personalidad asociados con los trastornos depresivos. Las tres dimensiones principales de temperamento son búsqueda de la novedad (NS), evitación al daño (HA) y dependencia a la recompensa. Estas dimensiones se relacionan hipotéticamente a distintos sistemas de neurotransmisión (en especial NS con la función dopaminérgica y HA con la función serotoninérgica). Las dos dimensiones principales de carácter son auto-dirección (SD) y cooperatividad (C), encargándose de medir los rasgos de madurez acerca de la capacidad de adaptación del individuo como a la sociedad, respectivamente; así, éstas se correlacionan negativamente con el riesgo de que una persona presente un trastorno de personalidad. Muchos estudios transversales han sido llevados a cabo con el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC), como el Cuestionario Tridimensional de Personalidad (CTP), en pacientes con trastorno depresivo aunque también existen algunos estudios longitudinales a corto y a largo plazo. Estos estudios muestran principalmente que los pacientes con una historia de trastornos depresivos, incluso en una fase eutímica, tienen puntajes altos en la dimensión de evitación al daño. En

estudios prospectivos realizados en este tipo de pacientes, incluso después de remitir el evento, los puntajes para HA son más bajos que antes del tratamiento, pero todavía elevados en comparación con la población general. Los pacientes que no responden a los tratamientos antidepresivos tienen, por lo regular, puntajes más altos de HA antes del inicio del tratamiento en comparación con los otros pacientes deprimidos. Así, podemos decir que la relación entre la depresión y la HA está basada en:⁴¹

1. Una influencia del estado en la medida del rasgo.
2. Un efecto patoplástico de la dimensión HA en la expresión de la depresión.
3. Un modelo de vulnerabilidad (HA representa un factor de susceptibilidad para la depresión).
4. Un modelo de cicatriz en donde los puntajes de HA son elevados incluso después de la remisión de síntomas depresivos agudos.

Otras dimensiones del temperamento como búsqueda de la novedad y dependencia a la recompensa no se asocian de forma consistente con las características de la depresión ni afectados por los efectos de estado, si bien la dimensión del carácter Auto-dirección es a menudo baja cuando se comparan a los controles con los pacientes deprimidos, reflejando personalidades maladaptativas asociadas a los trastornos depresivos. Algunos estudios sugieren que los puntajes bajos en la dimensión de auto-dirección pueden predecir conductas suicidas. En los estudios transversales, la HA se correlaciona positivamente con la intensidad de la depresión ($r = 0.23$ a 0.67) y la AD se correlaciona negativamente con la depresión ($r = -0.37$ a -0.60). Algunos estudios sugieren que las dimensiones del temperamento evaluadas por el ITC podrían tener un valor predictivo para la respuesta farmacológica de los antidepresivos, pero este resultado es polémico y necesita de una investigación más extensa.

Por ejemplo, un estudio dirigido Joyce y cols. en 84 pacientes con trastorno depresivo mayor mostró que algunas dimensiones del temperamento evaluados por el CTP explicó 25% de la respuesta a la variación del tratamiento: los pacientes con puntajes altos tanto en la evitación al daño como dependencia a la recompensa tenían una respuesta farmacológica favorable a la clorimipramina o a la desipramina. También se han publicado estudios sobre la relación de dimensiones de temperamento a los marcadores biológicos de la depresión.⁴²

Se ha mostrado que los puntajes de dependencia a la recompensa como evitación al daño predicen

de manera significativa la hipercortisolemia matutina en los pacientes deprimidos. Más específicamente, se han obtenido correlaciones entre los marcadores serotoninérgicos plaquetarios (receptores 5-HT_{2a}) y los puntajes de evitación al daño en este tipo de pacientes. En conclusión, la evitación al daño parece ser un factor de vulnerabilidad o por lo menos un factor asociado a los trastornos depresivos. Se supone que esta dimensión del temperamento es hereditaria, y parece estar asociada a las variaciones de sistema serotoninérgico.^{43,44}

Black y cols. reportaron que la dimensión caracterológica de auto-dirección puede mejorarse después de una farmacoterapia. Para conseguirlo aplicaron el ITC a 15 pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos para un trastorno depresivo mayor según el DSM-III-R, antes y después del tratamiento con antidepresivos serotoninérgicos. La probabilidad para un trastorno de personalidad (PROB) disminuyó de 58.9% ± 18.0% obtenido en la línea basal a 42.4% ± 22.8% (P < 0.003) después de la administración del tratamiento antidepresivo, debido a un aumento significativo en el factor de auto-dirección. Este cambio en la PROB tuvo una correlación con la mejoría en la severidad autocalificada de depresión (P < 0.02). Esto permite concluir que la predicción del ITC para un trastorno de personalidad es susceptible al estado afectivo de la depresión.⁴⁵

INSTRUMENTOS

MINI

La M.I.N.I. es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y el ICD-10. Estudios de validez y de confiabilidad se han realizado comparando la M.I.N.I. con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDI (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de Salud para entrevistadores no clínicos para el ICD-10). Los resultados de estos estudios demuestran que la M.I.N.I. tiene un puntaje de validez y confiabilidad aceptablemente alto, pero puede ser administrado en un período de tiempo mucho más breve (promedio de 18.7 ± 11.6 minutos, media 15 minutos) que los instrumentos mencionados. Puede ser utilizada por clínicos luego de una breve sesión de entrenamiento. Entrevistadores no clínicos deben recibir un entrenamiento más intenso. La M.I.N.I. Plus es una edición más detallada de la M.I.N.I. Síntomas que sean mejor explicados por una causa médica o por el uso de alcohol o drogas no deben de codificarse como positivos en la M.I.N.I.

SEVERIDAD DEL SINTOMÁTICA. VARIABLE DEPENDIENTE ORDINAL.

Arizona Sexual Experience Scale

La alteración del funcionamiento sexual puede ser una manifestación de depresión, pero también un efecto colateral de ciertos antidepresivos. La función sexual puede afectarse: disminuyendo la libido (o deseo sexual), alterando la excitación (problemas con la erección en hombres, disminuyendo la lubricación en las mujeres) o dificultando el orgasmo, llegando a la anorgasmia. Hoy en día existen antidepresivos que no afectan la sexualidad de los individuos y pueden mejorar la alteración sexual inducida por otros antidepresivos.

La Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX) fue diseñada especialmente para medir la disfunción sexual de una manera rápida y fácil, sin el estrés mental normalmente asociado con las escalas de disfunción sexual muy largas y menos discretas. La escala de ASEX fue diseñada en 1997 en Estados Unidos en la Universidad de Arizona y fue aprobada en un estudio comparativo con otra escala más larga (BISF). Tiene una sensibilidad de 82%, una especificidad de 90%, un valor predictivo positivo de 88% y un valor predictivo negativo de 85%, lo que le da una gran confiabilidad. Esta escala se utiliza actualmente en los estudios clínicos para evaluar la disfunción sexual asociadas a medicamentos.

La Escala de ASEX puede ser llenada por el médico o por el paciente mismo y sólo toma de dos a tres minutos. Las cinco preguntas de la ASEX tienen un puntaje, que va de 1 (mejor) a 6 (peor). El puntaje máximo es 30 (alta disfunción sexual) y mínimo 5 (hipersexcualidad). Se considera con disfunción sexual a aquel paciente que reúna cualquiera de los siguientes criterios:

- Obtener un total de 19 puntos o más.
- Marcar cualquier reactivo con 5 puntos.
- Marcar 3 o más reactivos con 4 puntos
- Para fines globales, una función sexual normal se expresa en un puntaje total de 15.

Escala para depresión de Hamilton

La escala de depresión de Hamilton (HAM-D) es una de los primeros instrumentos desarrollados para cuantificar la severidad de los síntomas depresivos. A partir de su introducción por Max Hamilton este instrumento se ha convertido quizás en el más ampliamente aceptado y utilizado para evaluar la severidad de la depresión. Fue incluida en el Manual de Evaluación para el Programa de Evaluación Clínica Temprana Farmacológica del

Instituto Nacional de Salud Mental de los EE.UU. con la finalidad de ofrecer una batería de pruebas estándar para la evaluación de sustancias psicotrópicas.

La HAM-D fue diseñada para ofrecer una medida de la intensidad o gravedad de la depresión. La versión inicial, con 24 reactivos, data de 1960 y fue posteriormente revisada y modificada por el mismo autor, en 1967, reduciéndola a 21 reactivos. De estos, los cuatro últimos no son útiles a efectos de valorar la intensidad o gravedad de la depresión, por lo que en los ensayos clínicos de evaluación terapéutica se ha generalizado el uso de una versión reducida de 17 reactivos, que corresponden a los 17 primeros de la versión publicada en 1967.

La versión de 21 reactivos fue adaptada al castellano por Conde y cols. en 1984, quien introdujo un reactivo final para valoración de otros síntomas, por lo que consta de 22 reactivos. Ramos-Brieva y Cordero (1986) adaptaron al castellano y validaron la versión reducida de 17 reactivos.

En su versión original es una escala heteroaplicada y calificada por el observador y no un listado de comprobación de síntomas en el que cada reactivo tiene una definición estricta. Debe ser cumplimentada por un terapeuta experimentado al final de una entrevista clínica que, al menos en la primera evaluación, debería ser dirigida; en ella puede recabarse información adicional de personas allegadas al paciente. Cada reactivo se evalúa con un índice de 3 (ausente, dudoso o trivial, presente) o 5 posibilidades (ausente, dudoso o trivial, leve, moderado, grave), en función de la intensidad de los síntomas que presenta el paciente²; los criterios de puntuación de los reactivos están poco especificados, contando sólo con indicaciones someras, y debe ser el juicio clínico del entrevistador quien asigne el grado de severidad. El marco temporal de la evaluación se refiere al momento actual o los días o semana previa a la evaluación³.

La HAM-D se ha convertido en el principal instrumento de evaluación utilizado por las compañías farmacéuticas para la solicitud de aprobación para nuevos medicamentos por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. De igual manera fue el primer instrumento utilizado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los EE.UU. para comparar la farmacoterapia con la psicoterapia en pacientes deprimidos. Esta escala funge como el estándar de oro para evaluar nuevas escalas para depresión.

El instrumento está conformado por 17 reactivos que evalúan el estado de ánimo, los síntomas autonómicos y cognitivos asociados a la depresión

y la comorbilidad con los síntomas de ansiedad. Cada reactivo se valora de 0 a 2 puntos en unos casos y de 0 a 4 en otros, eligiendo la puntuación que mejor se ajuste a la sintomatología que presenta el paciente. La puntuación total de la escala es la suma de las puntuaciones asignadas a cada uno de los reactivos, con la salvedad de que en la versión de 21 reactivos el criterio más extendido es tomar en consideración a efectos de que se califique únicamente los 17 primeros reactivos². Por tanto, el rango de puntuación para ambas versiones es de 0-52 puntos.

En sentido estricto no tiene puntos de corte, ya que es una escala que no tiene finalidad diagnóstica y su utilidad se centra en "cuantificar" la sintomatología depresiva en pacientes ya diagnosticados de depresión. Como criterio de inclusión en ensayos clínicos se suele aceptar los puntos de corte $\geq 13^9$ o $\geq 18^{10,11}$, dependiendo de los objetivos del estudio. A efectos de categorizar la intensidad o severidad del trastorno depresivo existen distintas propuestas, de las que recogemos las siguientes:

Vázquez C. (1995)¹²

0-6 Sin Depresión
7-17 Depresión ligera
18-24 Dep. moderada
25-52 Depresión grave

Bech P. (1996)⁸

0-7 Sin Depresión
8-12 Depresión menor
13-17 < Depresión mayor
18-29 Depresión mayor
30-52 > Depresión mayor

Dentro de la puntuación total, pueden desagregarse las puntuaciones parciales correspondientes a los factores en ella identificados. Entre ellos, el mejor establecido es el ya citado índice de melancolía, que cuantifica los reactivos más directamente relacionados con la alteración del estado de ánimo, y para el que Bech P. propone los siguientes puntos de corte¹³:

0 - 3 No depresión
4 - 8 Depresión menor
 ≥ 9 Depresión mayor

Un segundo índice útil para evaluar los cambios en el perfil sintomático del cuadro depresivo es el índice "ansiedad / somatización" (formado por los reactivos 10, 11, 12, 13, 15, y 17), que cuantifica los niveles de ansiedad, considerados altos a partir de una puntuación $\geq 7^{11,14}$.

Para evaluar los cambios en la evolución del cuadro clínico se comparan los resultados pre-tratamiento con los obtenidos en visitas posteriores. En los ensayos clínicos el criterio más usualmente utilizado para definir la respuesta terapéutica es la reducción del 50 % en la puntuación post-tratamiento en relación a la puntuación basal o

inicial¹⁵; la remisión se define por una puntuación post-tratamiento ≤ 7 u ≤ 8 ^{14,16}.

Requiere una estandarización previa, ya que los criterios de evaluación de cada reactivo no se especifican de forma detallada, y presenta también dificultades en diferenciar intensidad y frecuencia en algunos reactivos. Esto ha dado origen a numerosas versiones o adaptaciones que han generado cierta confusión sobre su empleo.

Escala de Impresión Clínica Global

La escala de Impresión Clínica Global (CGI) fue diseñada por Guy¹ para valorar de una forma sencilla la gravedad de un cuadro y su mejoría a lo largo del tiempo tras el tratamiento. Consta de dos subescalas:

- *Gravedad del cuadro* (CGI-SI): Un solo ítem con ocho posibles respuestas que se puntúan desde 0 (no evaluado) hasta 7 (pacientes más gravemente enfermos).
- *Mejoría del cuadro*: debida a las intervenciones terapéuticas: un solo ítem con 8 posibles respuestas, que se puntúan desde 0 (no evaluado) hasta 7 (mucho peor). Debe valorarse la mejoría experimentada en el cuadro, independientemente a que se deba total o parcialmente al tratamiento.

Se trata de un cuestionario que evalúa la gravedad del cuadro clínico y la mejoría del mismo. Se ha utilizado en multitud de estudios y ensayos clínicos sobre eficacia de diversas medidas, farmacológicas o de otro tipo³⁻⁶. Sus propiedades psicométricas son adecuadas y válidas⁷. Presenta validez concurrente con algunas medidas de depresión, como la escala de depresión de Montgomery-Asberg^{8,9}.

Inventario de Temperamento y Carácter

El ITC desarrollado por Cloninger es un instrumento de autoaplicación conformado por 240 preguntas de respuesta forzosa que tienen como opciones: "verdadero" o "falso".⁵²

Para la estandarización del ITC en nuestro país, se utilizó una muestra de población tipo censo por disponibilidad de 269 sujetos de ambos sexos, mayores de 18 años de edad. Una parte de esta muestra (125 sujetos) fue obtenida del grupo de alumnos que aspiraron a la Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac durante la convocatoria de 1995. La otra parte (144 sujetos) fue obtenida de

un grupo de personas que asistieron de manera abierta a un centro cultural de la Ciudad de México.

Para la traducción del ITC se contó con la versión original de la prueba diseñada para mayores de 18 años de edad. La traducción del inglés al español fue realizada por un médico psiquiatra, para después volver a ser traducida al inglés por otra persona igualmente capacitada, corroborando que no se llegara a perder la idea original del instrumento. Posteriormente, se realizó un estudio piloto con una muestra de veinte médicos y personal hospitalario y veinte pacientes psiquiátricos de consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría. A partir de estas versiones preliminares se conformó la traducción final en México.⁵³

Se determinó la consistencia interna del instrumento global y de cada una de sus escalas y subescalas mediante el Alfa de Cronbach. Los resultados de la consistencia interna de las subescalas de temperamento y de carácter fueron similares a los reportados por Cloninger. El valor más bajo de las Alfa de Cronbach encontradas correspondió a las subescala de carácter C3, mientras que el resto se mantuvo dentro del rango descrito por los autores del ITC.⁵⁴ La traducción al castellano del Inventario de Temperamento y Carácter se comportó, desde el punto de vista psicométrico, en forma similar a la reportada para la versión original. Como puede apreciarse, los promedios y desviaciones estándar de las subescalas no fueron diferentes. A pesar de las obvias diferencias culturales, el instrumento conserva de una manera bastante sólida la consistencia descrita por sus autores. Al realizar la traducción del ITC, se temía que los reactivos referentes a las subescalas de carácter fueran a perder su valor, ya que en especial los que cubren la escala de autotranscendencia manejan material relacionado con religión y moral, y se pensaba que en México se comportarían de manera diferente. Sin embargo la correlación de la subescala con el resto de las subescalas de carácter se comportó de manera similar a la descrita por Cloninger.

La versión traducida al castellano del ITC ha sido usada en diferentes trabajos de investigación clínica en nuestro medio con resultados congruentes. Ortiz reportó que la Escala de Búsqueda de la Novedad fue significativamente más elevada en pacientes neumópatas deprimidos que en neumópatas no deprimidos. Arrnendáriz encontró diferencia en las escalas de persistencia y auto trascendencia entre mujeres con trastorno disfórico premenstrual y controles.

En un estudio comunitario con 98 pacientes realizado por Páez y cols. encontraron que los sujetos

que se ubicaban en el 25% de la distribución en la escala de autodirección, son portadores de alguna categoría diagnóstica de trastornos de la personalidad definidos por el DSM-III-R, arrojando una cifra de 7.2%, lo cual es congruente con lo reportado por diversos autores.⁵⁵

La disponibilidad de una versión en castellano del Inventario de Temperamento y Carácter puede contribuir al desarrollo de líneas de investigación clínica, en este sentido, en las poblaciones de habla hispana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cloninger propuso un modelo psicobiológico de la personalidad enfocado en 7 factores dimensionales que se engloban en el ITC. La importancia de este modelo reside en que podría integrar aspectos psicosociales con los procesos biológicos que están involucrados en la etiología de la depresión. Actualmente se sabe que las dimensiones del temperamento se encuentran relacionadas con distintas vías de neurotransmisión por lo que es de esperarse que dichas vías se vean influenciadas por distintos medicamentos que interactúen con éstas.

Con esto en mente, nuestro estudio busca describir alguna posible asociación entre los rasgos del temperamento o el carácter en un grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor y que éstos a su vez pudieran influir en la predisposición de algún subgrupo de individuos con un trastorno depresivo mayor con disfunción sexual en cuanto a su respuesta a tratamiento a la mirtazapina como establecer una propuesta teórica de lo que podría estar sucediendo en estos sujetos.

HIPÓTESIS

- Existe una mejoría sintomática en cuanto a la experiencia sexual con el uso de mirtazapina en una muestra de pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Existe una mejoría de la sintomatología depresiva con el uso de mirtazapina en una muestra de pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Existen mayores puntajes de la dimensión de evitación al daño en la muestra de pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Existe una mejoría en la severidad de disfunción sexual posterior al tratamiento farmacológico con mirtazapina en una muestra de pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Existe una asociación entre la respuesta farmacológica con mirtazapina y alguna dimensión del temperamento y el carácter evaluado por el ITC.

OBJETIVOS

- Describir la severidad de la sintomatología depresiva una muestra de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor.
- Detectar si existe asociación entre la severidad del trastorno depresivo

mayor con la respuesta farmacológica con mirtazapina.

- Describir la severidad de la disfunción sexual en una muestra de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor.
- Describir los puntajes de las distintas dimensiones del inventario de temperamento y carácter en un grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor.
- Detectar si existe una asociación entre la severidad de la disfunción sexual y la respuesta al tratamiento con mirtazapina.
- Detectar si existe una asociación entre la respuesta al tratamiento con las distintas dimensiones del inventario de temperamento y carácter.
- Detectar si existe una asociación entre el grado de funcionalidad sexual con las distintas dimensiones del inventario de temperamento y carácter.

METODOLOGÍA

a) Diseño

Es un escrutinio clínico, comparativo, observacional y prospectivo.

b) Universo y muestra

Se obtuvo una muestra probabilística de todos los casos que en forma consecutiva cumplieron con los criterios de selección. La unidad muestral fueron 51 adultos con el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor con un puntaje mayor a 18 en la escala de depresión de Hamilton. Fueron parte de un estudio multicéntrico patrocinado por Organon de México y reclutados en la consulta privada de psiquiatra pertenecientes al Grupo de Estudios Médicos y Familiares Carracci registrados en el laboratorio.

c) Criterios de Selección Casos

Criterios de Inclusión Casos

1. Sujetos de ambos sexos mayores de 18 años y menores de 65 años de edad.
2. Cumplir con los criterios para un Trastorno Depresivo Mayor según el DSM-IV.
3. Que fueran pacientes ambulatorios sin riesgo suicida o bien con sintomatología psicótica asociada.

4. Que su condición clínica permitiera la realización de las escalas diagnósticas y cuestionarios autoaplicables.
5. Que firmen una carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de Exclusión

1. Que se cumplieran con los criterios diagnósticos para un trastorno bipolar.
2. Que fueran pacientes con retraso mental, demencia o delirium u otros trastornos psicóticos en periodo productivo que dificultaran la entrevista.
3. Que cuenten con un diagnóstico comorbido de abuso de sustancias o algún trastorno de personalidad.
4. Pacientes que presentaran una enfermedad médica sistémica descontrolada (diabetes mellitus, hipertensión arterial, infarto agudo al miocardio, insuficiencia hepática o renal, hipotensión o epilepsia).
5. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad para el medicamento del estudio.
6. Que hubieran estado con tratamiento farmacológico previo con algún antidepresivo 30 días previos al estudio.

Criterios de Eliminación

1. Que el paciente o los familiares decidieran no continuar participando en el estudio.
2. Que el paciente no acuda a alguna de las visitas.
3. Que el paciente consuma alguna sustancia prohibida por el estudio durante el periodo de evaluación.

d) Procedimiento

Se publicó un anuncio en diversos diarios de circulación nacional como en la página web del centro para la asistencia a un estudio sobre depresión mayor y dándoseles cita vía telefónica para una preconsulta.

En esa primera consulta se realizaba una valoración general de los criterios diagnósticos de un trastorno depresivo mayor descartándose el riesgo suicida por un residente de tercer año y, en caso de ser positiva su valoración se citaba con psiquia-

tra para la confirmación diagnóstica mediante el MINI.

En un segundo tiempo se le aplicó a cada paciente las escalas de depresión de Hamilton y ASEX, la lista de criterios de inclusión y exclusión así como completar la historia clínica del paciente por un residente de tercer año.

Posteriormente se les invitaba a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión para la participación del estudio y se entrega un consentimiento informado firmándose por el paciente y dos testigos.

Inicialmente, se les solicitó tanto a los sujetos de estudio como a un familiar de testigo su consentimiento informado antes de ingresar al estudio. Posterior a su consentimiento se les daba cita para el siguiente día y se entregaba una orden para la realización de laboratorios de rutina (los cuales se entregaban al siguiente día) patrocinados por el laboratorio farmacéutico y se les asignaba un número de expediente.

Se efectuaron cuatro visitas a partir del consentimiento: La línea basal, la visita a la primera, segunda y tercera semana. En cada visita se aplicaron las siguientes escalas por el médico residente de tercer año: escala de depresión de Hamilton de 17 reactivos, la escala de experiencia sexual de Arizona, la impresión clínica global y sólo en la línea basal se aplicó el Inventario de Temperamento y Carácter.

e) Análisis estadístico

Se procedió en primer término a la descripción de variables, utilizando medias y desviación estándar para variables continuas y frecuencias y porcentajes para las categóricas. Como pruebas de hipótesis se utilizaron un análisis de varianza de una vía para contrastes de medias así como prueba de T pareada para el análisis comparativo entre grupos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

A todos los sujetos se les solicitó su consentimiento informado, mismo que se obtuvo después de la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable. El proyecto fue aprobado por el comité científico y por el comité de ética del Grupo de Estudios Médicos y Familiares Carracci. El no participar en el proyecto no excluyó al paciente de recibir la atención médica necesaria. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados.

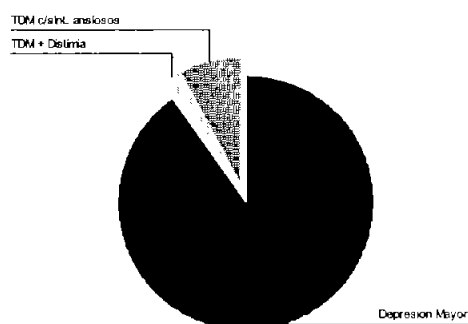
RESULTADOS

Análisis Descriptivo

Se reclutaron a 51 pacientes, que formaban parte de un estudio multicéntrico auspiciado por laboratorios Organon de México, realizado en la consulta privada de diversos psiquiatras a lo largo de toda la República⁵⁶ y que cumplieran con el diagnóstico de Depresión Mayor y en quienes se logró obtener la valoración dimensional de la personalidad mediante el ITC.

La edad promedio de los pacientes fue de 39.5 ± 15.49 . La distribución de la muestra por género fue de predominio femenino con 62.7% de la muestra mientras que sólo el 37.3% fueron varones. La distribución del diagnóstico fue la presencia de Depresión Mayor en el 100% de los casos si bien 7.8% presentó una combinación con síntomas ansiosos y el 2% presentó la modalidad de depresión doble al combinarse con un trastorno distímico.

Frecuencia de diagnósticos evaluados.



El 88% de la muestra completó el periodo de evaluación teniendo que 5.9% abandonó durante la visita 2 mientras que el otro 5.9% abandono en la visita 3 lo cual estuvo relacionado principalmente con efectos colaterales de medicamento como también por decisión propia sin otra especificación.

Dentro del grupo de pacientes con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor, el 47.1% presentaba actividad sexual al momento del estudio mientras que el 52.9% no tenía vida sexual activa en ese periodo, excluyéndose para el análisis con la escala de experiencia sexual de Arizona (ASEX).

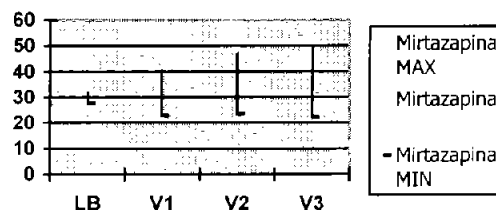
En cuanto a la severidad sintomática todos los pacientes fueron evaluados con la escala de depresión de Hamilton utilizándose un puntaje ≥ 18 como punto de corte para considerarles tanto con el diagnóstico de depresión como la severidad de la misma teniéndose un promedio de 22.37 ± 2.08

puntos englobándose con una severidad moderada la muestra.

De los casos con actividad sexual al momento de realizar el estudio el 35.3% presentaba disfunción sexual asociada al cuadro depresivo (ASEX = 22.3 ± 3.94 puntos), mientras que el 11.8% tenían una actividad sexual normal (ASEX = 15.5 ± 2.17). La severidad sintomática depresiva tuvo similares puntajes en la población con actividad sexual activa: En los pacientes con disfunción sexual presentaron 22.7 ± 2.27 puntos en comparación con 22.3 ± 1.75 puntos en los pacientes con actividad sexual normal.

La dosis promedio de mirtzapina fue variando conforme avanzó el estudio iniciándose con una dosis de 29.7 ± 2.1 mg/día en la línea basal y llegando a 36 ± 13.71 mg/día en la visita 3.

Variación de dosis de mirtzapina en las distintas visitas



Análisis Estadístico

Al momento de evaluar la presencia de respuesta farmacológica con la mirtzapina pudimos observar que no hubo una respuesta en la primera semana de tratamiento si manteníamos el estándar de 50% de disminución en la escala de depresión de Hamilton para poder hablar de una respuesta farmacológica (20). Si bien en otros reportes se ha utilizado un punto de corte en el 30% de disminución del puntaje inicial dando otros resultados. Con esto en mente, nosotros observamos una respuesta farmacológica significativa a partir de la segunda semana de tratamiento con un punto de corte de 50% (véase cuadro 1, 2, 3 y 4).

Cuadro 1. Prueba de χ^2 para la respuesta farmacológica en la semana 2 de tratamiento.

	Valor	Gl	Sig.	Asymp. (2-lados)
Pearson χ^2	14.505 ^a	5	.013	
Rango de probabilidad	18.103	5	.003	
Asoc. Línea x línea	13.279	1	.000	
N de casos válidos	48			

^a 9 celdas (75.0%) se esperaban < 5. la cuenta mínima esperada era 0.88.

Cuadro 2. Prueba de χ^2 para la respuesta farmacológica en la semana 3 de tratamiento.

	Valor	gl	Sig. (2-lados)	Asymp.
Pearson χ^2	18.247 ^a	5	.003	
Rango de probabilidad	14.18	5	.015	
Asoc. Línea x línea	9.52	1	.002	
N de casos válidos	45			

^a 8 celdas (66.7%) se esperaban < 5. la cuenta mínima esperada era 0.27.

Cuadro 3. Correlación entre la respuesta farmacológica en la semana 3 de tratamiento con la severidad sintomática.

	Valor	Error Estd. Asymp. ^a	T aprox. ^b	Sig. Aprox.
Intervalo porR Pearson	.465	.105	3.446	.001 ^c
Intervalo Ordinal porCorrelación.451	.451	.101	3.310	.002 ^c
Ordinal Spearman				
N casos	45			

a Sin asumir la hipótesis nula.

b Utilizando el error estándar asintótico asumiendo la hipótesis nula.

c. Basada en una aproximación normal.

- V2. t= 5.416 gl 16 (p 0.000)
- V3. t= 2.611 gl 15 (p 0.02)

Posteriormente evaluamos la correlación entre la respuesta farmacológica basada en el 50% de disminución en el puntaje de Hamilton y la disfunción sexual asociada a la depresión mayor constatando un estancamiento en la respuesta al medicamento en la semana 2 de tratamiento y la mejoría en la disfunción sexual la cual es alcanzada eventualmente en la siguiente visita con una mejoría en la disfunción sexual:

- V1. t= 4.781 gl 16 (p 0.000)
- V2. t= 1.571 gl 16 (p 0.136)
- V3. t= -2.449 gl 15 (p 0.027)

Realizamos diversos análisis con respecto a la evaluación de los factores de personalidad obtenidos por el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC). Al realizar comparaciones con los valores normales de las dimensiones de temperamento y carácter y los pacientes observamos que existía un puntaje más positivo en el grupo de pacientes deprimidos para la dimensión de evitación al daño

Cuadro 4. Prueba T pareada entre la presencia de depresión y la respuesta farmacológica en las distintas visitas.

	Diferencias de Pares					t	gl	Significancia (2 colas)
	Promedio	Desviación Estándar	Promedio Error Estándar	95% Intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 Presencia de depresión V1 - Respuesta Farmacológica V1	-.08	.272	.038	-.15	.00	-2.063	50	.044
Par 2 Presencia de depresión V2 - Respuesta Farmacológica V2	.44	.501	.072	.29	.58	6.046	47	.000
Par 3 Presencia de depresión V3 - Respuesta Farmacológica V3	.91	.288	.043	.82	1.00	21.237	44	.000

Estos resultados son similares cuando son similares al seleccionar los casos con disfunción sexual a la visita 1 en cuanto a la respuesta farmacológica con respecto a la severidad de la sintomatología depresiva utilizando una prueba t pareada (véase cuadro 5).

Habiendo evaluado el efecto del medicamento sobre la severidad sintomática depresiva comparamos la respuesta farmacológica con respecto a la mejoría o no de la disfunción sexual. Primeramente evaluamos la presencia de disfunción sexual observándose una disminución gradual y significativa durante las distintas visitas:

- V1. t= 4.243 gl 16 (p 0.001)

(t= 4.705 gl 50, p 0.0001).

De igual forma encontramos que existía un menor puntaje en los casos en comparación con los controles para las dimensiones caracterológicas de autodirección (t= -9.262 gl 50, p<0.0001) y cooperatividad (t= -3.344 gl 50, p< 0.002).

Cuando seleccionamos los casos con respecto a la presencia de disfunción sexual y evaluamos las diversas dimensiones del temperamento y carácter encontramos resultados similares tanto en la dimensión de evitación al daño (t= 2.881 gl 23, p 0.008), autodirección (t= -6.543 gl 23, p< 0.0001) y cooperatividad (t= -2.216 gl 23, p 0.037)

Al realizar el análisis de varianza para la respuesta farmacológica con respecto a las distintas dimensiones de personalidad no encontramos una variación significativa en la mayoría salvo en la dimensión de dependencia a la recompensa (RD) ($F=2.364$ p 0.03). Debido a esto realizamos una evaluación con prueba T de muestras independientes encontrando únicamente una igualdad en la varianza de $F=4.758$ p 0.042 si bien esto no pudo ser replicado en una prueba T pareada.

Por otra parte no encontramos una diferencia en la varianza al comparar la disfunción sexual evaluada por la escala de ASEX con alguna dimensión de la personalidad. Debido a esto no realizamos la comparación *post hoc*. Igualmente no encontramos alguna relación entre los factores sociodemográficos y las dimensiones de personalidad, en contraste con lo que se ha reportado en la literatura.

DISCUSIÓN

Con esto en mente, nuestros resultados podemos

Dentro de nuestro estudio pudimos confirmar los efectos del medicamento sobre el área de deseo y desempeño sexual. Tuvimos unos resultados bastante interesantes en cuanto a confirmar una mejoría de la disfunción sexual asociada con la respuesta al tratamiento observada a partir de la tercera semana de tratamiento, lo cual podemos relacionarlo con el efecto sobre el receptor α -adrenérgico.

El segundo rubro que compete a nuestro estudio es la evaluación de la personalidad dentro de un modelo biológico y observar alguna asociación con la respuesta al fármaco y la disfunción sexual.

Pudimos confirmar la asociación que existe entre la dimensión de evitación al daño con la presencia de la depresión así como la afectación de las dimensiones de autodirección y cooperatividad lo cual se relaciona claramente con el cuadro clínico de este tipo de pacientes en cuanto a la tendencia al aislamiento, los síntomas iniciales de irritabilidad y su consecuente ensimismamiento así como la

Cuadro 5. Prueba T pareada entre la presencia de depresión y la respuesta farmacológica en las distintas visitas.

		Diferencias de Pares					t	gl	Sig. (2-colas)
		Promedio	Desviación Estándar	Promedio Error Estándar	95% Intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Presencia de depresión V1 - Respuesta Farmacológica V1	-.06	.236	.056	-.17	.06	-1.000	17	.331
Par 2	Presencia de depresión V2 - Respuesta Farmacológica V2	.35	.493	.119	.10	.61	2.954	16	.009
Par 3	Presencia de depresión V3 - Respuesta Farmacológica V3	.81	.403	.101	.60	1.03	8.062	15	.000

dividirlos en dos rubros. Por una parte pudimos observar la acción farmacológica de la mirtazapina en un grupo de pacientes deprimidos observándose una buena respuesta al tratamiento, quizá no con la expectativa de observarla en la primera semana de tratamiento pero si confirmar que su acción es rápida lo que favoreció una reducción significativa de los síntomas depresivos como una percepción de mejoría del mismo paciente favoreciendo el apego y continuación del tratamiento.

Por otra parte no encontramos en este breve estudio la aparición de eventos adversos considerables y críticos. Claro está que requeriríamos de mayor tiempo de seguimiento para evaluar los efectos a largo plazo del medicamento.

imposibilidad para la toma de decisiones afectando su desempeño dentro de las distintas áreas de una sociedad.

Tratamos de generar un grupo teórico distinto dentro del espectro depresivo basándonos en la presencia de actividad sexual así como el goce de la misma y su funcionalidad. Esta es un área de reciente exploración por lo que no se tiene mucha información al respecto salvo reportes aislados. Algo que limitó a nuestro estudio fue que la escala empleada está diseñada y enfocada para la evaluación del impacto de los medicamentos sobre la sexualidad, siendo en ese caso que cumplió su función de forma adecuada. No obstante, no permite evaluar más a fondo diversas percepciones inherentes de la sexualidad lo cual limita estos resultados planteando la necesidad de diseñar un

instrumento que estudie más acuciosamente este rubro complementándolo con la evaluación de un grupo control lo cual también faltó en este estudio para este rubro. Esto nos encamina a que debemos determinar, de igual forma, criterios de selección más específicos para hacer de este tipo de muestra más enriquecedora como por ejemplo el plantear una historia sexual que se combine con los datos de la historia psiquiátrica.

A pesar de estos comentarios pudimos replicar los datos acerca de la afectación en las dimensiones de evitación al daño, autodirección y cooperatividad, lo cual nos permite suponer que la disminución en la libido es un rubro no relacionado directamente con los aspectos biológicos de la depresión pero si combinado con el ambiente ya que al mejorarse las condiciones generales del paciente también hubo una mejoría posterior de su respuesta al placer y al deseo.

Sólo pudimos observar una posible relación con la respuesta al tratamiento y la dimensión de dependencia a la recompensa la cual, de forma teórica está relacionada con el sistema noradrenérgico el cual se ve estimulado por el mecanismo de acción de la mirtazapina. Si bien este es un punto que debe ser reanalizado con mayor detalle y con una muestra más grande para que tenga mayor peso así como poder replicarle. No obstante es importante destacar que esta dimensión del temperamento ya ha sido reportada previamente como un posible marcador para la respuesta al tratamiento farmacológico antidepresivo⁵⁶. Para evaluarlo requeriríamos de aplicar el ITC tanto al inicio como al término del período de estudio para que esto pudiese ser corroborado y buscar más acuciosamente la reducción de los puntajes del ITC posterior al tratamiento farmacológico.

CONCLUSIONES

A partir de este estudio podemos afirmar que la mirtazapina es un medicamento efectivo y seguro para el tratamiento de la depresión al igual de que proporciona otra característica que podría favorecer el apego como es la mejoría, o bien, su no afectación sobre los mecanismos biológicos de la respuesta sexual.

Esto nos abre la posibilidad de ir diseñando estudios que nos permitan evaluar el impacto que podría tener este medicamento dentro del tratamiento hospitalario tanto por su velocidad de acción como de la baja aparición de eventos adversos que retrasen la evolución de un paciente deprimido. Así mismo, nos permite sugerir su uso para pacientes con cuadros depresivos más severos donde el riesgo suicida ponga en riesgo la vida

de las personas, incluso dentro de un período de hospitalización.

Pudimos replicar los resultados en cuanto a la afectación biológica de la depresión dentro del sistema serotoninérgico asociado a una dimensión del temperamento como es la evitación al daño lo cual nos permite dirigir nuestra visión como un factor de predisposición para la aparición de cuadros depresivos si bien el estudio no nos permitió identificar algún factor relacionado con la respuesta al tratamiento como para la disfunción sexual lo cual vuelve a replantearnos el modelo biológico como un modelo multifactorial en donde el ambiente y la evolución del padecimiento tiene un peso sobre las características de la depresión, sugiriéndonos que debemos evaluar y describir adecuadamente estos factores para desarrollar un modelo que integre a estos factores en vez de separarlos.

Queda como una posibilidad la relación de la dimensión de dependencia a la recompensa con la respuesta farmacológica a los antidepresivos. De manera interesante, esto parece relacionarse tanto con los aspectos somáticos de la depresión como su interacción con las vías noradrenérgicas relacionadas tan estrechamente con la remisión de los síntomas afectivos.

Como señalamos anteriormente, es poco lo que se tiene de información sólida acerca de la relación entre la respuesta sexual, la respuesta al tratamiento y la depresión, lo cual no es descabellado debido a la misma falta de información y entendimiento que aún tenemos sobre los distintos procesos. Siguiendo la línea de estudio sería conveniente en tratar de describir con mayor detalle la experiencia sexual del paciente deprimido a lo largo de una historia para poder proponer puntos de evaluación que enriquezcan más el panorama que a la fecha es poco claro.

Es necesario desarrollar métodos de estudio más confiables y efectivos que nos permitan considerar aspectos subjetivos de la experiencia sexual considerando a cada sociedad como un modelo único ya que si bien existen patrones que se comparten, el matiz de cada sociedad es lo que permite a cada individuo el reconocimiento y goce del placer.

REFERENCIAS

1. Sadock VA. Normal Human Sexuality and Sexual Dysfunctions. En: Kaplan HI, Sadock BJ (eds.). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th Ed. Vol. 1, Baltimore, USA, 1995 pp 1295-1320.
2. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1012-30
3. Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: Physiology, pathophysiology, clinical investigation and treatment. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 342-88.
4. Greco TL, Duello TM, Gorski J. Estrogen receptors, estradiol, and diethylstilbestrol in early development: the mouse as a model for the study of estrogen receptors and estrogen sensitivity in embryonic development of male and female reproductive tracts. *Endocr Rev*. 1993 Feb; 14 (1): 59-71.
5. Schiavi RC, Segraves RT. The biology of sexual function. *Psychiatr Clin North Am* 1995; 18: 7-23.
6. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988 Mar-Apr; 14(2):177-87.
7. Bancroft J, Tennent G, Loucas K, Cass J. The control of deviant sexual behavior by drugs, I: behavioral changes following estrogens and antiandrogens. *Br J Psychiatry* 1974; 125: 310-5.
8. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999 Aug; 19(4): 235-51.
9. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 Jun 11-17; 327(6122): 524-6.
10. Ashton AK. Sildenafil treatment of paroxetine anorgasmia in woman. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 800.
11. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 2th Edition, New York, EE.UU., 2000, pp539-568.
12. Bitran D, Hull EM. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1987 Winter; 11(4): 365-89.
13. Bourin M, Baker GB. Do G proteins have a role in antidepressant actions? *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996 Mar; 6(1): 49-53.
14. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Heninger GR, Charney DS. Effects of alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Mar; 14(3): 151-7.
15. Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Aghajanian GK, Heninger GR, Charney DS. Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Nov; 51(11): 865-74.
16. Reid IC, Stewart CA. How antidepressants work: new perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2001 Apr; 178: 299-303.
17. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry*. 1996 Feb; 153(2): 151-62.
18. de Montigny C, Chaput Y, Blier P. Modification of serotonergic neuron properties by long-term treatment with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychiatry*. 1990 Dec; 51 Suppl B: 4-8.
19. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jul; 54(7): 597-606.
20. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord* 1998; 51: 215-235
21. Petty F, Davis LL, Kabel D, Kramer GL. Serotonin dysfunction disorders: a behavioral neurochemistry perspective. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 Suppl 8: 11-6.
22. Fuxe K, Calza L, Benfenati F, Zini I, Agnati LF. Quantitative autoradiographic localization of [3H]imipramine binding sites in the brain of the rat: relationship to ascending 5-hydroxytryptamine neuron systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 Jun; 80(12): 3836-40.
23. Shader RI, Fogelman SM, Greenblatt DJ. Newer antidepressants: hypotheses and evidence. *J Clin Psychopharmacol*. 1997 Feb; 17(1): 1-3.
24. Bel N, Artigas F. In vivo effects of the simultaneous blockade of serotonin and norepinephrine transporters on serotonergic function. Microdialysis studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Sep; 278(3): 1064-72.
25. Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev*. 2001 Aug; 22(4): 502-48.
26. DSM-IV. Tratado de psiquiatría

27. Olfson M, Marcus SC, Pincus HA, Zito JM, Thompson JW, Zarin DA. Antidepressant prescribing practices of outpatient psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Apr; 55(4): 310-6.
28. Olfson M, Klerman GL. Trends in the prescription of antidepressants by office-based psychiatrists. *Am J Psychiatry*. 1993 Apr; 150(4): 571-7.
29. Donoghue J, Tylee A, Wildgust H. Cross sectional database analysis of antidepressant prescribing in general practice in the United Kingdom, 1993-5. *BMJ*. 1996 Oct 5; 313(7061): 861-2.
30. Mendels J. The acute and long-term treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992 Oct; 7 Suppl 2: 21-9.
31. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *JAMA*. 1993 May 26; 269(20): 2673-5.
32. Sorscher SM, Dilsaver SC. Antidepressant-induced sexual dysfunction in men: due to cholinergic blockade? *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Feb; 6(1): 53-5.
33. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord*. 2002 May; 69(1-3): 119-40.
34. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RM, Jamerson BD, Metz A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr; 63(4): 357-66.
35. Kasper S. Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Dec; 10 Suppl 4: 25-35.
36. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, Delgado P. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2000 May; 61(5): 356-60.
37. Keller MB, Pinder RM. The Role of Mirtazapine in the pharmacotherapy of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 609-616.
38. Chávez-León E: Trastornos de la personalidad. México, D.F. PAC@Psiquiatría Libro 5, Intersistemas S.A. de C.V. 2002
39. Sato T, Narita T, Hirano S y cols. Factor Validity of the Temperament and Character Inventory in patients with major depression. *Compreh Psychiatry*. 2001 Aug; 42 (4): 337-341
40. Hansenne M, Reggers J, Pinto E, Kjiri K, Ajamier A, Anseau M. Temperament and Character Inventory (TCI) and depression. *J Psych Res* 1999; 33 : 31-36
41. Pelissolo A, Corruble E. Personality factors in depressive disorders: contribution of the psychobiologic model developed by Cloninger. *Encephale*. 2002 Jul-Aug; 28(4): 363-73.
42. Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. Temperament predicts clomipramine and desipramine response in major depression. *J Affect Disord*. 1994 Jan; 30(1): 35-46.
43. Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, Kameda K, Sasaki T, Koyama T. Serotonin 5-HT(2A) receptor gene polymorphism, 5-HT(2A) receptor function and personality traits in healthy subjects: a negative study. *J Affect Disord*. 2002 Apr; 68(2-3): 235-41.
44. Arias B, Gasto C, Catalan R, Gutierrez B, Pintor L, Fananas L. The 5-HT(2A) receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet*. 2001 Dec 8; 105(8): 801-4.
45. Black KJ, Sheline YI. Personality disorder scores improve with effective pharmacotherapy of depression. *J Affect Disord*. 1997 Mar; 43(1): 11-8.
46. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, Delgado P. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000 May;61(5):356-60
47. Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR, Hirschfeld RM. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999;9(4):175-9
48. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 624-629
49. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000 Jan-Mar; 26(1): 25-40
50. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967 Dec; 6 (4): 278-296.
51. Fava M, Dunner DL, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J, Cohen M. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2001 Jun;62(6):413-20
52. Fresán A. Escalas de Evaluación de la personalidad por psiquiatras. En: Api-

quián R, Fresán A, Nicolini H (eds). Evaluación de la psicopatología. Escalas en español. 1ª Edición, Ciencia y Cultura Latinoamericana, S.A. de C.V., México, 2000. pp 61-74

53. Sánchez de Carmona M, Páez F, López J, Nicolini H. Traducción y confiabilidad del Inventario de Temperamento y Carácter. *Salud Mental* 1996; 19 (suppl): 5-9.
54. Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M. Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcoholism*. 1988; 12: 494-505.
55. Páez F, Rodríguez R, Pérez V. Prevalencia comunitaria de los trastornos de la personalidad. Resultados de un estudio piloto. *Salud Mental*. 1997; 20 (3): 19-23.
56. Harmsen H and Mexican Remeron Study Group. Clinical experience with mirtazapine in Mexican psychiatric practice. XII CINP Congress June, Brussels, Belgium, 2000.
57. Benassini O, Camarena B, Cruz B, Cruz C, De la Fuente JR, Guajardo R, Heinze G, Herrera K, Dolengevich H, Madrigal A, Páez F, Nicolini H. Variables clínicas, genéticas y de personalidad como predictores de respuesta al tratamiento antidepressivo: Estudio paralelo de un ensayo clínico controlado de fluvoxamina e imipramina. *Salud Mental*. 1998; 21 (4): 32-9



Victor F Lopez
Suero

Digitally signed by
Victor F Lopez Suero
DN: cn=Victor F Lopez
Suero, o=Suero
Serial 300, c=MX
Date: 2004.02.08
22:40:09 -06:00