



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS

CAMPO DE CONOCIMIENTO DE LAS CIENCIAS MÉDICAS

EFFECTO DEL PRAMIPEXOL SOBRE LA COGNICIÓN EN PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA TRATADOS CON HALOPERIDOL: UN ENSAYO CLÍNICO
CONTROLADO.

TESIS BAJO LA MODALIDAD POR PRODUCCIÓN CIENTÍFICA QUE PARA OPTAR
POR EL GRADO DE: MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

MARÍA YOLDI NEGRETE

TUTOR:

DR. CAMILO DE LA FUENTE SANDOVAL

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Alumno:

Dra. María Yoldi Negrete

Tutor:

Dr. Camilo de la Fuente Sandoval

Titular de la Sede:

Dr. Julio E. Sotelo Morales

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	7
II. PROYECTO DE TESIS REGISTRADO Y APROBADO AL INGRESO DE LA MAESTRÍA	8
I. ANTECEDENTES	8
LA IMPORTANCIA DE ENTENDER LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA	10
ROL DE LOS RECEPTORES D3 EN LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA	14
TRATAMIENTOS ACTUALES PARA LA COGNICIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA	15
PRAMIPEXOL	16
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
IV. JUSTIFICACION	21
V. OBJETIVOS	22
VI. HIPÓTESIS	22
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	22
VII. 1. DISEÑO	22
VII. 2. POBLACIÓN Y MUESTRA.	23
VII. 3. PROCEDIMIENTO	24
VII. 4. DURACIÓN.	26
VII. 5. ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN DEL ESTUDIO.	27
VII. 6. EVALUACIONES NEUROPSICOLÓGICAS	27
VII. 7. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO	27
VIII. MEDIDAS DE DESENLACE Y VARIABLES	29
VIII. 1. MEDIDAS DE DESENLACE	29
VIII. 2. VARIABLES	30
IX. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.	32
IX. 1. HISTORIA CLÍNICA, EXAMEN FÍSICO, SIGNOS VITALES Y LABORATORIOS	32
IX. 2. ESCALAS	33
X. TERMINACIÓN DEL ESTUDIO.	35
XI. CONFIDENCIALIDAD.	36
XII. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS.	36
XIII. ASPECTOS ÉTICOS Y CARTAS DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO.	37
XIV. CONSIDERACIONES FINANCIERAS.	37
XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
XVI. BIBLIOGRAFÍA	38
APÉNDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	43
III. AVANCES DEL PROYECTO DE TESIS REGISTRADO AL INGRESO A LA MAESTRÍA	50
IV. ANEXO (ARTÍCULOS EN EXTENSO)	51

1. SÍNDROME DE CHARLES BONNET:ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS. ARCH NEUROCIENCIAS 2011; 16 (SUPPL II):70–3	51
2. ALUCINACIONES VISUALES EN PACIENTES CON PRIVACIÓN SENSORIAL: ¿SÍNDROME DE CHARLES BONNET? SALUD MENT 2015; 38 (3):217–24	55
3. AGOMELATINE FOR BIPOLAR DEPRESSION: A CHRONOTHERAPEUTIC AGENT? CURR PSYCHOPHARMACOL 2015; 4:1–12.	64

CONCLUSIONES	77
---------------------	-----------

I. INTRODUCCIÓN

En el presente documento se presenta el protocolo de investigación en el cuál trabajé durante la realización de la Maestría en Ciencias Médicas y mis primeros productos científicos constituidos por 3 artículos publicados como primer autor.

Dichos trabajos se encuentran constituidos por un grupo heterogéneo de aportaciones científicas en el campo de la Psiquiatría: la Esquizofrenia, el Síndrome de Charles Bonnet y el Trastorno Bipolar.

Los temas sobre los que versan estos trabajos constituyen distintas formas de aproximación a la investigación científica y forman parte de mi formación como investigadora, con distintos diseños: el proyecto de maestría es un ensayo clínico controlado, el artículo publicado en Archivos de Neurociencias sobre del síndrome de Charles Bonnet es un estudio descriptivo y los trabajos publicados en Salud Mental y Current Psychopharmacology son revisiones de la literatura.

Considero éstos como el principio de una carrera en investigación, y confío en que reflejarán la adecuada adquisición de los conocimientos esperados para la obtención del grado.

EFFECTO DEL PRAMIPEXOL SOBRE LA COGNICIÓN EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TRATADOS CON HALOPERIDOL: UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO.

I. ANTECEDENTES

La Esquizofrenia es un síndrome clínico que involucra psicopatología variable pero profundamente disruptiva, que involucra el pensamiento, la percepción, la emoción, el movimiento y el comportamiento. La expresión de estos síntomas varía a lo largo del tiempo, pero el efecto acumulado de la enfermedad es siempre severo y usualmente de larga duración. Para su diagnóstico se utilizan los criterios del DSM-IV-TR, los cuales se muestran en la tabla a continuación, y que, como podemos ver, constan de varios apartados.

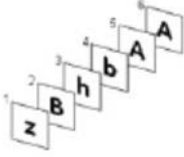
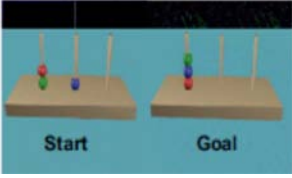
El concepto que se tiene de la Esquizofrenia desde un punto de vista del no especialista en psiquiatría es el de una enfermedad caracterizada por ideas delirantes y alucinaciones de diversos tipos. Estos síntomas (denominados como conjunto "Psicosis"* en psiquiatría) constituyen únicamente una parte de la enfermedad, la cual de hecho, y paradójicamente, resulta ser la parte más corta en duración con respecto a la Esquizofrenia en su duración total. Como podemos ver en estos criterios, el primer criterio y definitorio de Esquizofrenia (Criterio A de la Esquizofrenia) incluye tanto síntomas *positivos* como síntomas *negativos*, de tal forma que tan pronto se conocen estos criterios, queda claro que la **psicosis*** es sólo **una parte de la enfermedad**.

* Históricamente, el término psicótico ha sido definido de varias formas distintas, ninguna de las cuales ha sido universalmente aceptada. La definición más restrictiva del término psicótico se refiere a las ideas delirantes y a las alucinaciones manifiestas, debiendo presentarse estas últimas en ausencia de conciencia de su naturaleza patológica. Una definición algo menos restrictiva también incluiría las alucinaciones manifiestas que son reconocidas como experiencias alucinatorias por el sujeto. Aún más amplia es la definición que incluye otros síntomas positivos de la esquizofrenia (p. ej. lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico). Al contrario que estas definiciones basadas en síntomas, la definición utilizada en anteriores clasificaciones (p. ej., DSM-II y CIE-9) era probablemente demasiado amplia y se centraba en la gravedad del deterioro funcional, de forma que un trastorno mental se denomina *psicótico* si ocasionaba un «deterioro que interfería en gran medida con la capacidad para responder a las demandas cotidianas de la vida». Finalmente, el término se ha definido conceptualmente como una pérdida de las fronteras del ego o un grave deterioro de la evaluación de la realidad. Los distintos trastornos de esta sección ponen énfasis en diferentes aspectos de las varias definiciones del término *psicótico*. En la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno psicótico breve, el término *psicótico* se refiere a las ideas delirantes, a cualquier alucinación manifiesta, al lenguaje desorganizado o al comportamiento desorganizado o catatónico.^[1]

Criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia	
A	Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito): <ol style="list-style-type: none"> 1. Ideas delirantes 2. Alucinaciones 3. Lenguaje desorganizado 4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado 5. Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia
B	Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).
C	Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del criterio A, presentes de forma atenuada (p.ej. creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).
D	<i>Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:</i> El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos activo y residual. ☐
E	El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica
F	Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.
G	Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).
	<i>Clasificación del curso longitudinal:</i> Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): <i>especificar también si: con síntomas negativos acusados</i> Episódico sin síntomas residuales interepisódicos ☐ Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación); <i>especificar también si: con síntomas negativos acusados</i> ☐ Episodio único en remisión parcial ; <i>especificar también si: con síntomas negativos acusados</i> ☐ Episodio único en remisión total ☐ Otro patrón o no especificado ☐ Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa

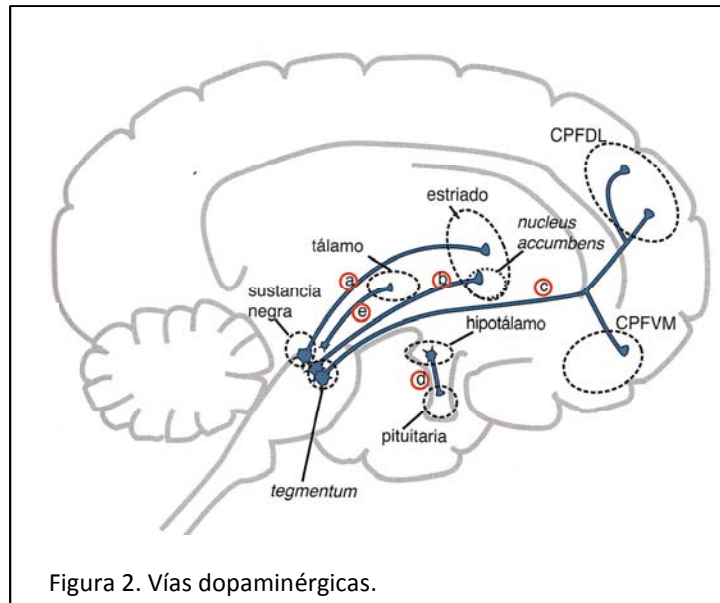
La Esquizofrenia se encuentra comúnmente caracterizada por tres grupos de síntomas distintos: positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos se refieren a las alucinaciones y a las ideas delirantes, anomalías en la percepción y comprobación de la realidad. Los síntomas negativos se refieren a aislamiento social, falta de motivación y a anomalías en la interacción social. Los síntomas cognitivos se refieren a la falta de habilidad para organizar la propia vida y a no poder trabajar de una forma secuenciada y efectiva. A pesar de que los síntomas positivos son los más dramáticos y los síntomas más característicos de la esquizofrenia, mejoran en gran medida con los medicamentos antipsicóticos, mientras que los síntomas negativos y cognitivos no, y por lo tanto, como resultado, estos dos grupos de síntomas, y en especial los síntomas cognitivos que son tan debilitantes, se han convertido en un foco de interés mayor en la investigación en esquizofrenia ^{1,2}. Los síntomas cognitivos en la esquizofrenia, incluyen déficits en la memoria semántica y explícita, déficits en la atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas ³. Los déficits cognitivos no son exclusivos de la esquizofrenia, pero debido a que afectan habilidades mentales necesarias para un funcionamiento en el día a día, así como en la planeación a futuro, la severidad de estos síntomas es altamente predictiva del pronóstico a largo plazo de un paciente, aún más que los síntomas positivos ⁴.

La importancia de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia ya era entendida, hace más de un siglo, por Kraepelin, quien en 1908 dividió las enfermedades psicóticas mayores en 2 grupos al diferenciar a los pacientes con “dementia praecox”, o demencia precoz (posteriormente llamada Esquizofrenia por Eugene Bleuler), de la enfermedad maniaco-depresiva, basada en su pensamiento desorganizado. Kraepelin también fue el primero en reconocer que los pacientes con dementia praecox comparten muchas de las anomalías del comportamiento observadas en la demencia de pacientes con lesiones de los lóbulos frontales ⁵. Los pacientes con lesiones del lóbulo frontal y los pacientes con esquizofrenia presentan defectos en las funciones ejecutivas como puede medirse por tareas tales como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), el Stroop Task, la Torre de Londres, y el N-back test ⁶ (**Figura 1**). En primates no humanos, el éxito en pruebas ejecutivas requiere de una señalización dopaminérgica óptima ⁷, lo que sugiere que la disfunción cognitiva en la esquizofrenia involucra el sistema dopaminérgico. Ésta es una de las observaciones indirectas consistentes con la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, la más duradera y continuamente provocadora hipótesis en la investigación psiquiátrica ¹.

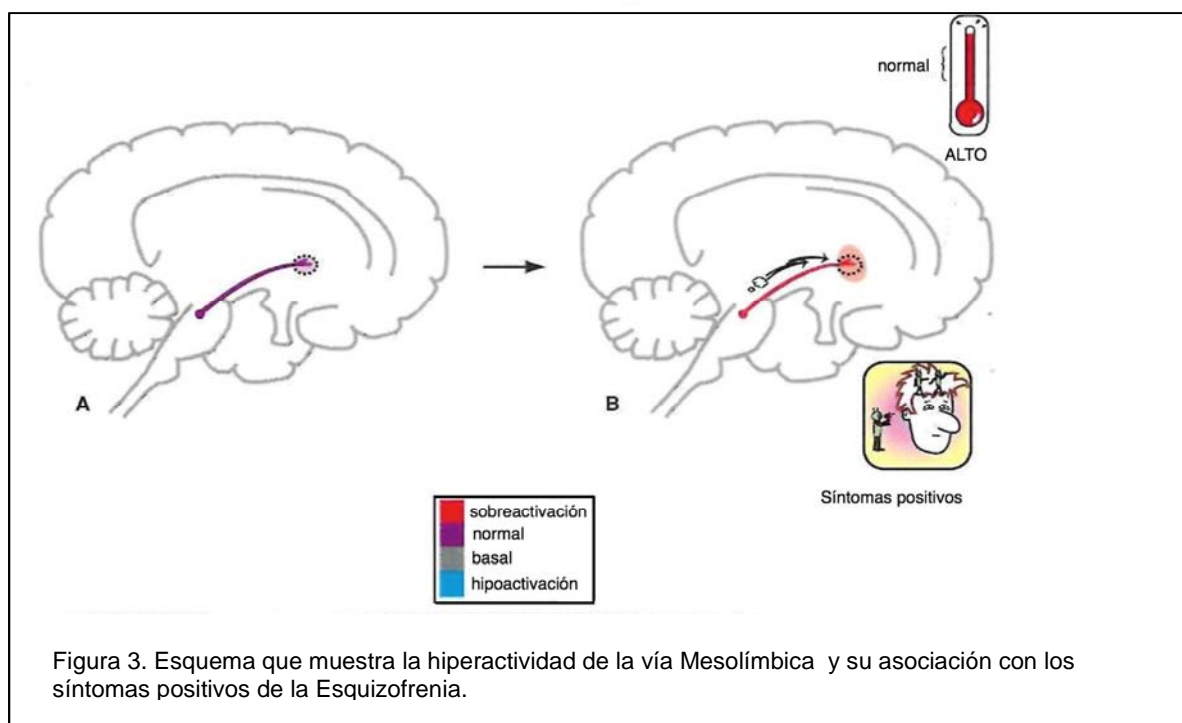
<p><u>Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin</u> Evalúa: flexibilidad, cambio atencional Los sujetos deben clasificar las cartas de acuerdo con una sola característica (p. Ej. Color) y después, sin instrucción, cambiar el set para clasificarlos de acuerdo con una categoría distinta (p. Ej. Forma o color)</p>	
<p><u>Test N-Back</u> Evalúa: control ejecutivo de la información actualizada en memoria de trabajo Se presenta a los sujetos una serie de estímulos y deben determinar si alguno de los estímulos actualmente presentados corresponde con el presentado en una (1back), dos (2back) o tres (3back) posiciones anteriores en la serie.</p>	
<p><u>Test del efecto Stroop</u> Evalúa: flexibilidad, resistencia a la interferencia En la Tarea de Color los sujetos deben leer en voz alta una lista de nombres de colores que están pintados en un color que no corresponde con el escrito. En la tarea Color-Palabra, el sujeto debe nombrar el color de la tinta en la cual el nombre del color está impreso.</p>	
<p><u>Torre de Londres</u> Evalúa: solución de problemas, planeación de una estrategia Los sujetos deben mover los discos de colores uno a la vez a partir de un arreglo inicial para empatar un arreglo meta. Se instruye a los sujetos para que planeen la secuencia de movimientos antes de llevarlos a cabo de forma que alcancen el arreglo meta en tan pocos movimientos como les sea posible.</p>	
<p>Figura 1. Algunas pruebas cognoscitivas.</p>	

TEORÍAS DOPAMINÉRGICA DE LA ESQUIZOFRENIA Y CIRCUITOS IMPLICADOS EN LA COGNICIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA

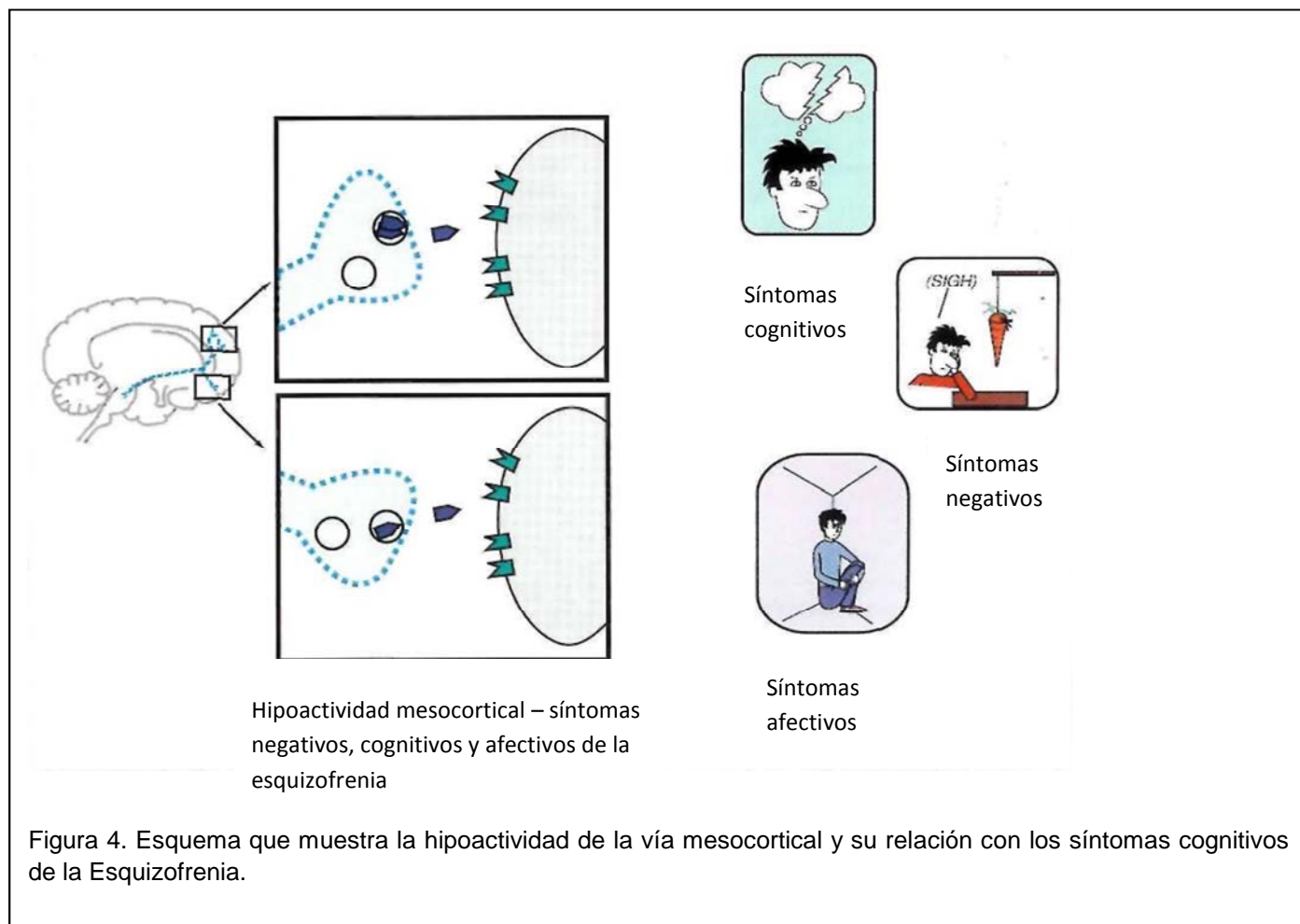
Existen cuatro vías dopaminérgicas bien definidas en el cerebro (y una quinta más recientemente descubierta, que inerva al tálamo, cuya función no se conoce aún con seguridad y que no será tratada en este texto): la vía **mesolímbica**, la vía **mesocortical**, la vía **nigroestriada** y la vía **tuberoinfundibular (Fig. 2)**. De acuerdo con la teoría dopaminérgica de la Esquizofrenia, se piensa que cada una de estas vías está implicada en la enfermedad, siendo cada vía responsable de un grupo de síntomas². Las dos vías en las cuales nos enfocaremos son la **mesolímbica** y la **mesocortical**.



La vía **mesolímbica** va desde los cuerpos celulares dopaminérgicos del área tegmental ventral del tallo cerebral a axones terminales en áreas límbicas del cerebro. Se cree que esta vía juega un rol importante en las conductas emocionales, incluyendo los síntomas positivos como ideas delirantes y alucinaciones. También es importante para la motivación, el placer y la recompensa. Se piensa que una *hiperactividad* en esta vía es responsable de los síntomas psicóticos⁸ (Fig. 3).



La vía **mesocortical** va desde los cuerpos celulares dopaminérgicos del área tegmental ventral y se proyecta a áreas de la corteza prefrontal. Se cree que las ramas de esta vía que van al área dorsolateral de la corteza prefrontal regulan la **cognición y las funciones ejecutivas**, mientras que las ramas que proyectan al área ventromedial regulan las emociones y el afecto. Se piensa que la expresión de éstos síntomas está asociado con una *hipoactividad* en esta vía⁸ (Fig. 4).



La vía **nigroestriada** va de los cuerpos celulares dopaminérgicos de la sustancia nigra del tallo cerebral hacia los ganglios basales y el estriado. Esta vía tiene que ver con el control de los movimientos, y la deficiencia de dopamina en estas áreas provoca síntomas extrapiramidales como parkinsonismo, acatisia y distonía. Es importante pues explica por qué el bloqueo de los receptores D2 por lo antipsicóticos provoca este tipo de síntomas⁸.

La vía **tuberoinfundibular** va desde las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo hacia la hipófisis, provocando en situaciones regulares la inhibición de la producción de prolactina, lo cual se ve de la misma manera que con la vía nigroestriada, afectado por los antipsicóticos al bloquear receptores D₂⁸.

Consistentemente con la importancia potencial del lóbulo frontal propuesto en primera instancia por Kraepelin, la mayoría de los estudios de imagen en pacientes con esquizofrenia utilizando tanto Resonancia Magnética (RM) como Tomografía por Emisión de Positrones (PET) sugieren que una *hipofunción* en la corteza prefrontal contribuye a los síntomas cognitivos³⁻⁶. Los estudios de imagen funcional (RMf) también documentaron *hipofrontalidad* en la esquizofrenia. Se piensa que la *hipoactivación* de la corteza dorsolateral prefrontal puede estar acompañada de una *hiperactivación* compensatoria de regiones directamente adyacentes, reflejando una alteración en la habilidad para involucrar a las redes funcionales que sirven a las funciones ejecutivas^{6,7,9}.

Weinberg y Davis propusieron una variante de la hipótesis original de la dopamina en la esquizofrenia, según la cual las vías dopaminérgicas principales no estaban afectadas de la misma manera en la enfermedad. Ellos propusieron que sólo las vías mesoestriada y mesolímbica se tornaban hiperactivas y que éstas mediaban los síntomas positivos en la esquizofrenia. Además, sugirieron que la hiperactividad en estas dos vías era responsable de los déficits cognitivos^{9,10}.

ROL DE LOS RECEPTORES D₃ EN LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Muchos investigadores han propuesto que las regiones límbicas del estriado tienen un papel importante en el filtrado de la información que se encuentra distorsionada en la esquizofrenia¹¹. El sistema dopaminérgico mesolímbico tiene una alta concentración de receptores D₃ y se considera una “puerta mediadora” de estos receptores^{12,13}. Desafortunadamente, la falta de medicamentos D₃ en la práctica clínica ha impedido probar esta hipótesis.

Hallazgos recientes han descrito, por vez primera en humanos in vivo mediante tomografía por emisión de positrones (PET), un incremento en la señal en áreas ricas en receptores D₃ en pacientes con esquizofrenia tratados de manera crónica con antipsicóticos (risperidona, olanzapina y clozapina); en contraste, en el estado libre de fármacos, la señal D₃ es normal¹⁴. Este aumento en la señal D₃ se encuentra presente de manera constante en los pacientes crónicamente tratados –aún cuando las regiones cerebrales con D₂ se encuentran bloqueadas por los antipsicóticos

actuales. Debido a que los receptores D₃ no se bloquean por los antipsicóticos, esto pudiera descartar un efecto en estos receptores y ofrecer una nueva alternativa terapéutica a los pacientes con esquizofrenia.

La elevación en la señal del receptor D₃ puede reflejar un estado hipodopaminérgico del sistema dopaminérgico mesolímbico, lo cual ha sido bien documentado en pacientes con esquizofrenia con tratamiento crónico¹⁵; este hecho apoya la falta de efecto que tienen los antipsicóticos en los receptores D₃ en humanos, lo cual también ha sido demostrado en modelos preclínicos^{16,17}.

Hasta ahora, el papel preciso que juegan los receptores D₃ continúa sin resolverse. Sin embargo, la distribución restringida de estos receptores al sistema límbico^{13,18} propone que su función en la esquizofrenia pudiera estar relacionada a los síntomas negativos, afectivos y cognoscitivos¹⁹⁻²¹.

En resumen, la señal D₃ de dopamina se incrementa en pacientes con esquizofrenia que llevan tratamiento crónico; Esto propone al receptor D₃ como blanco para el tratamiento de la esquizofrenia.

TRATAMIENTOS ACTUALES PARA LA COGNICIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA

A la fecha, los beneficios de los tratamientos identificados para el déficit cognitivo visto en los pacientes con esquizofrenia parecen ser mínimos²². Los tratamientos cognitivos, psicosociales y psicotrópicos pueden tener cierto impacto en la cognición, pero la mayoría de las alteraciones cognitivas medibles permanecen en la mayoría de los pacientes a pesar de estos tratamientos.

Con respecto a los psicotrópicos, en un inicio se tenía cierta esperanza de que los antipsicóticos de nueva generación (segunda generación), mejoraran la cognición. Sin embargo el optimismo inicial se debe a que estos agentes fueron comparados con grandes dosis de antipsicóticos de primera generación²². Existen de hecho nuevos estudios que muestran que los antipsicóticos de primera generación cuando son utilizados a dosis bajas a las que no se encuentran efectos extrapiramidales, tienen el mismo efecto que los de segunda generación en la mejoría de los síntomas cognitivos (la cual es, sin embargo, y como ya se comentó, mínima)^{4,23}.

Debido a que se pensaba que el hecho de que los receptores nicotínicos y muscarínicos en el sistema colinérgico central de los pacientes con esquizofrenia se encontrarán reducidos contribuyera a las alteraciones cognoscitivas de los pacientes con Esquizofrenia, se han estudiado fármacos que incrementan la transmisión colinérgica central:

inhibidores de la acetilcolinesterasa. En el 2008 se publicó una revisión de los estudios que han utilizado estos fármacos (donepezilo, rivastigmina, fisostigmina y galantamina) para mejorar los síntomas cognoscitivos, mostrando que los estudios existentes controlados con placebo se han realizado únicamente para donepezilo y rivastigmina, sin haber podido replicar los hallazgos positivos de los estudios con diseños abiertos y que es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes antes de poder concluir acerca de la utilidad de los mismos²⁴.

También se ha estudiado el MK-0777, un agonista parcial de la subunidad $\alpha 2/ \alpha 3$ del receptor GABA A, en un estudio multicéntrico de 4 semanas de duración de 60 pacientes estables con Esquizofrenia, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, evaluados con la batería del National Institute of Mental Health's Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS), sin encontrar diferencias significativas en los resultados obtenidos con placebo versus MK-0777²⁵.

En el 2010 se publicó un estudio de 4 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, con Armodafinil (el isómero de mayor duración del modafinilo) comparado con placebo para evaluar la eficacia de este medicamento para el tratamiento de síntomas cognoscitivos en 60 pacientes estables con Esquizofrenia tratados con diversos antipsicóticos (Risperidona, Paliperidona y Olanzapina; 15 sujetos en cada grupo) y evaluados con la batería MATRICS. No se encontró una mejoría en las pruebas cognitivas²⁶.

Basándonos en los cambios previamente descritos en los receptores D₃ en los pacientes con esquizofrenia tratados crónicamente con esquizofrenia, el siguiente paso sería una aproximación de prueba de principios con un agonista preferencialmente D₃ (pramipexol) que pudiera ocupar este aumento de señal D₃ en los pacientes con esquizofrenia y fuera capaz de modificar los síntomas que no se modifican con los antipsicóticos comunes.

PRAMIPEXOL

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

El pramipexol es un agonista dopaminérgico indicado para la enfermedad de Parkinson (EP) y el síndrome de piernas inquietas. Su afinidad preferencial por el receptor D₃ in vitro es de casi 10 veces sobre el D₂ y el D₄ ($K_i=0.5\text{nmol/L}$ para D₃; $K_i=3.9\text{nmol/L}$ para D₂ y $K_i=5.1$ para D₄) y más de 1000 veces sobre el D₁ y D₅²⁷. El pramipexol casi no presenta biotransformación en el hígado y es excretado sin cambios en la orina²⁸. Tiene una farmacocinética linear para todo el rango terapéutico recomendado en la EP. Su concentración máxima (C_{max}) es

0.37-6.31 g/L para una dosis oral de 0.125-1.5 mg, respectivamente, con un tiempo de ocurrencia (Tmax) entre 1 y 3 horas. La biodisponibilidad oral es > 90% y la unión a proteínas es del 15%²⁸.

ESTUDIOS EN CONTROLES SANOS

Se ha reportado que la administración de una dosis única de 0.50 mg en controles sanos ha producido mareo y náusea como los efectos adversos más comunes^{29,30}. Uno de estos estudios reclutó 16 pacientes del género masculino y comparó los efectos adversos del pramipexol con aquellos en que se presentaron con el placebo en el mismo sujeto. Se presentó somnolencia en 15 y en 9 sujetos después de pramipexol y placebo, respectivamente; náusea en 11 y 3, vómito en 4 y 0, cefalea en 5 y 5 y mareo en 9 y 3. Estos autores no describieron la incidencia de efectos adversos en su otro estudio³⁰.

De manera adicional, el efecto del pramipexol durante dosis repetidas en controles sanos ha sido descrito²⁸. Este estudio incluyó 8 pacientes masculinos y 8 femeninos. Cada sujeto recibió las siguientes dosis consecutivas cada 8 horas durante un periodo de 3 días: 0.125 mg (10 dosis), 0.25 mg (8 dosis), 0.50 mg (10 dosis), 0.75 mg (8 dosis), 1 mg (10 dosis), 1.25 mg (8 dosis) y 1.5 mg (10 dosis). Los efectos adversos fueron leves a moderados en intensidad, ocurriendo de manera más frecuente en asociación con las dosis escaladas y ninguno interfirió con el régimen de cumplimiento del pramipexol. En los días en que la dosis se incrementó, los efectos adversos reportados más frecuentes fueron náusea, mareo, cefalea y fatiga. No hubo cambios clínicos importantes en la presión media sanguínea, aunque sí hubo un aumento en la frecuencia cardiaca supina (6-8 latidos/min) y de pie (10-20 latidos/min) dos horas después de la primera de la primera dosis en el día en que la dosis se incrementó. Desafortunadamente, los autores no proveen una descripción detallada de la incidencia de los efectos adversos.

Estos estudios^{28,29} concuerdan que los efectos adversos más comunes en controles sanos fueron náusea, mareo y somnolencia. Más aún, ningún voluntario abandonó el estudio debido a los efectos secundarios del pramipexol.

ESTUDIOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

El pramipexol ha sido evaluado en pacientes con esquizofrenia libres de tratamiento^{31,32} y en pacientes tratados con antipsicóticos³³.

En los pacientes libres de tratamiento, se comparó pramipexol (dosis hasta 3.6mg/día) con haloperidol en un estudio multicéntrico abierto por un periodo de 4 semanas, incluyendo 7 pacientes³¹. La evaluación de al menos 3 semanas de tratamiento arrojó una respuesta de 4 de 8 pacientes como respondedores al pramipexol ($\geq 30\%$ de reducción en la escala breve de evaluación psiquiátrica, BPRS por sus siglas en inglés) y 6 de 14 pacientes tratados con haloperidol. No se reportó empeoramiento en ningún paciente. Sin embargo, el reporte de este estudio está hecho en un reporte preeliminar y no describe efectos adversos o el aumento de las dosis de pramipexol en detalle.

Magyar y cols.³² llevaron a cabo un estudio doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia del pramipexol en pacientes con esquizofrenia con síntomas residuales. Después de un periodo de lavado de 1 semana, 52 pacientes fueron tratados con pramipexol en dosis de incremento hasta 5 mg o con placebo por 10 semanas. El análisis que compara los datos basales y la semana 10 demostraron una reducción total de los puntajes de la escala modificada para la evaluación de los síntomas negativos (SANS por sus siglas en inglés) en un 24% en los pacientes tratados con pramipexol, mientras que no hubo cambios en el grupo control. No hubo cambios en los puntajes totales del BPRS en ninguno de los grupos. Debido a que el criterio global para respuesta fue una reducción total del SANS de más del 30%, 9 de 21 pacientes tratados con pramipexol y ninguno con placebo fueron clasificados como respondedores. La tasa de abandono fue de 7 y 4 de 27 en el grupo de pramipexol y en el de placebo, respectivamente. Mientras se reportó que el pramipexol es bien tolerado, los efectos adversos más comunes fueron agitación e insomnio. La tasa de abandono reportada con el pramipexol fue causada principalmente por el desarrollo o agravamiento de los síntomas positivos.

También se ha evaluado el pramipexol como tratamiento concomitante en pacientes con esquizofrenia crónicamente tratados. Kasper y cols.³³ incluyeron 15 pacientes tratados con haloperidol. Estos pacientes fueron tratados diariamente con pramipexol por 28 días, la dosis fue aumentada de 0.25 mg a 10.5 mg durante 13 días y posteriormente, recibieron una dosis estable de 10.5 mg del día 14 al 28. El resultado general de este ensayo mostró una disminución significativa en los síntomas positivos (9.7%) y negativos (24.2%). Así mismo, la escala de impresión clínica global (CGI) fue calificada como “mejoría importante” o “mejoría moderada” en el 66% de los pacientes. Los efectos secundarios reportados durante el estudio fueron insomnio (13%), euforia (20%), cansancio (6%), depresión (6%), reacción paranoide (6%) y alucinaciones auditivas (6%). Tres pacientes se retiraron del estudio debido a un incremento en los síntomas positivos (uno en el día 5, 1.75mg/día, el segundo en el día 11 con 7.5 mg/día y el

tercero en el día 14 con 10.25 mg/día de pramipexol). Ninguno de los pacientes abandonó el ensayo antes de al menos 5 días de administración del pramipexol o con dosis menores de 1.75 mg/día.

Los estudios realizados en pacientes con esquizofrenia^{31,32} han demostrado que el pramipexol es bien tolerado por la mayoría de los pacientes con esquizofrenia. De hecho, se han reportado mejorías en síntomas positivos, negativos y de anergia. Mientras que un número pequeño de pacientes (20% con medicación) mostraron un incremento en los síntomas positivos, esto se observó sólo con la administración de dosis múltiples y a dosis de 1.75 mg/día y mayores.

ESTUDIOS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se han realizado ensayos clínicos para determinar la seguridad y eficacia del pramipexol en el tratamiento de la EP^{34,35}. En el estudio de Shannon y cols. se reportaron los resultados de un ensayo multicéntrico que incluyó 355 pacientes³⁴. Este estudio fue diseñado para determinar la seguridad, tolerancia y eficacia del pramipexol comparado con placebo en pacientes con EP. La dosis de pramipexol fue aumentada gradualmente de 0.37 a 4.5 mg al día durante una fase de escalamiento estandarizada a 7 semanas y un periodo de mantenimiento de seis meses. Los pacientes tratados con pramipexol tuvieron una mejoría significativa en los síntomas motores comparados con el placebo. En general, el pramipexol fue bien tolerado. El pramipexol se asoció con un incremento en efectos secundarios tales como alucinaciones, fatiga y síntomas gastrointestinales cuando se comparó con placebo, lo cual llevó al abandono temprano de algunos sujetos. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: náusea (39%), insomnio (25%), constipación (17%), somnolencia (18%) y alucinaciones visuales (9.7%).

Otro estudio en EP³⁵ evaluó la relaciones dosis-respuesta de la seguridad, tolerabilidad y eficacia del pramipexol en 264 pacientes. El diseño del estudio fue aleatorizado a grupos de tratamiento paralelo con placebo y dosis de 1.5, 3.0, 4.5 o 6.0 mg de pramipexol al día. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de 6.0 mg/día y los efectos adversos fueron similares a los reportados en el estudio previo³⁴, con un aumento en la incidencia de alucinaciones, somnolencia, náusea y constipación. Los efectos secundarios que fueron más frecuentes que en el placebo fueron edema (42.4%), somnolencia (36.4%), celulitis (4%) y constipación (17%).

Estos dos estudios^{34,35} concuerdan en que las alucinaciones, la somnolencia y los síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes en los pacientes con EP tratados con pramipexol y que éstos fueron causas comunes de abandono. Los autores no presentaron la asociación entre efectos secundarios y la dosis.

En este estudio, el pramipexol se administrará a una dosis de 0.50 mg/día. Esta dosis ha sido seleccionada por varias razones:

1. Esta dosis es tolerada de manera segura y desplaza de la unión de [11C]-(+)-PHNO (un radiotrazador selectivo D3) en el globo pálido en pacientes tratados de manera crónica con esquizofrenia (AG-G, comunicación personal).
2. En humanos sanos, la administración de una dosis de 0.50 mg ha reportado que modifica la reactividad pupilar debido a un efecto en el tallo cerebral^{29,30}, por lo que ésta es una dosis centralmente activa con la que se puede comenzar.
3. Esta dosis es menor a la administrada en pacientes tratados con antipsicóticos en un estudio previo³³.
4. Mientras voluntarios sanos han presentado náusea a estas dosis, esto no ha sucedido en pacientes con esquizofrenia. Esto se debe a que los sujetos que padecen esquizofrenia ya están recibiendo dosis terapéuticas de un antipsicótico, el cual bloquea los receptores D2 de la zona quimiorreceptora gatillo. Por lo tanto, nosotros no esperamos que las dosis de pramipexol utilizadas induzcan náusea en estos sujetos^{36,37}.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales con un alto costo para la sociedad. En Estados Unidos, el costo total para tratar la esquizofrenia fue de \$62.7 mil millones de dólares en 2002³⁸. Esta enfermedad ocasiona incapacidad en diferentes áreas del funcionamiento general; actualmente la Organización Mundial de la Salud ha clasificado a la esquizofrenia como un problema de salud pública, representando la octava causa de discapacidad en el mundo³⁹ y fue la quinta causa de hospitalización en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez durante el año 2006⁴⁰.

La prevalencia de esta enfermedad es alta, representando el 1% de la población mundial, con una incidencia anual de 0.2 a 0.4 por cada 1000 habitantes y su curso es crónico con un inicio temprano, generalmente durante la adolescencia o en la etapa productiva de un individuo⁴¹.

Los pacientes que padecen de esquizofrenia presentan principalmente 3 grupos de síntomas como parte de la enfermedad: los síntomas positivos, los síntomas negativos y los síntomas cognitivos. Los síntomas positivos son eficazmente tratados con medicamentos antipsicóticos, mientras que los dos otros grupos de síntomas no responden a esta medicación. De estos dos últimos, los síntomas cognitivos son prominentes en los pacientes con esta enfermedad: los pacientes con esquizofrenia se desempeñan de 1.5 a 2 desviaciones estándar por debajo de controles sanos en una variedad de pruebas neurocognitivas; sólo el 20% de los pacientes con esquizofrenia tiene menos de una desviación estándar de diferencia con respecto a sujetos controles calificados como “sin alteración” y de hecho se piensa que aún estos sujetos muestran un deterioro con respecto a lo que se esperaría de ellos si no hubieran desarrollado la enfermedad⁴².

Los síntomas cognitivos en la esquizofrenia han sido asociados con desenlaces de funcionalidad, tales como dificultad con habilidades instrumentadas y de solución de problemas, reducción en programas de rehabilitación psicosocial y en la inhabilidad para mantener exitosamente un empleo. De hecho, **los síntomas cognitivos explican mejor los desenlaces funcionales de mayor importancia**, tales como desempeño laboral y vida independiente, **que los síntomas positivos o negativos**⁴².

A la fecha, **no existen tratamientos** que hayan demostrado ser suficientemente eficaces en el tratamiento de estos importantes síntomas de la esquizofrenia²².

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto del tratamiento del Pramipexol sobre la cognición en pacientes con esquizofrenia tratados con haloperidol?

IV. JUSTIFICACION

Los síntomas cognitivos representan una de las mayores cargas de la enfermedad en pacientes con Esquizofrenia⁴⁻⁶, y a pesar de que existen más de 50 antipsicóticos⁴³, con importantes avances en los llamados de segunda generación, ninguno de ellos logra controlar este aspecto de la enfermedad⁴. Otros medicamentos estudiados para este fin tampoco han logrado cambios, por lo que al día de hoy no contamos con un tratamiento efectivo para tratar uno de los aspectos más graves de la Esquizofrenia. De esta forma, la investigación en este tema es un tema

primordial y este estudio centrado en un medicamento con un mecanismo de acción distinto a los antes probados resulta sumamente innovador.

V. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Determinar el efecto del Pramipexol sobre la cognición en pacientes con esquizofrenia crónica tratados con haloperidol, comparado con la administración de placebo en el mismo tipo de pacientes.

Objetivos secundarios

- a) Determinar los niveles plasmáticos de la haloperidol y el pramipexol serán determinados y correlacionarlos con la respuesta a las pruebas cognitivas.
- b) Determinar el bienestar de los pacientes a través de la escala de impresión clínica global (CGI).
- c) Documentar la severidad clínica de los síntomas psicóticos mediante la escala PANSS.
- d) Determinar el nivel de funcionamiento de los paciente de acuerdo con la escala de evaluación global (GAF).
- e) Determinar la presencia y severidad de síntomas extrapiramidales mediante la escala de Simpson-Angus y de acatisia de Barnes.
- f) Determinar el apego al tratamiento mediante la escala de bienestar subjetivo bajo neurolépticos (SWN).

VI. HIPÓTESIS

Los pacientes tratados con Pramipexol tendrán una mejoría en la cognición.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII. 1. DISEÑO

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego:

- De acuerdo con la imposición de la maniobra para fines de investigación es experimental.
- De acuerdo con el seguimiento a través de tiempo es longitudinal.

- De acuerdo con la direccionalidad en la obtención de la información es proyectivo
- De acuerdo con la búsqueda de variables es comparativo.

VII. 2. POBLACIÓN Y MUESTRA.

En este estudio se buscará reclutar 60 pacientes en total. Los sujetos incluidos podrán ser hombres o mujeres hospitalizados o del servicio de consulta externa que padezcan esquizofrenia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

A. Criterios de inclusión

Hombres o mujeres que padezcan esquizofrenia de acuerdo al DSM IV-TR (diagnóstico confirmado mediante la aplicación del SCID-I) y que cumplan todos los criterios enlistaos a continuación:

- a) Edad de 18 a 50 años al momento del tamizaje
- b) Nivel educacional mínimo de 6 años
- c) Pacientes hospitalizados o externos que sean tratados con haloperidol como monoterapia.
- d) Capacidad de dar su consentimiento para participar por escrito y que tengan más del 75% en el MacCAT.
- e) Que tengan una dosis oral estable > 2 semanas
- f) ≤ 4 en el CGI en la visita basal (excluye severamente enfermo).

B. Criterios de exclusión

- a) Diagnóstico actual de Abuso o dependencia a sustancias (excepto nicotina) en el tamizaje utilizando los criterios del DSM-IV-TR
- b) Resultado positivo en la prueba de drogas en orina.
- c) Historia positiva para enfermedad médica clínicamente significativa

- d) Mujeres embarazadas o lactando al momento del tamizaje o con una prueba de embarazo positiva al momento del reclutamiento.
- e) Sujetos inestables o que tengan una alta probabilidad de no seguir el protocolo de estudio a juicio del investigador
- f) Uso de más de un antipsicótico
- g) Historia de un antipsicótico de depósito dentro de los 3 meses previos al estudio diferente al Decanoato de Haloperidol.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El tamaño de muestra fue calculado utilizando una fórmula de diferencia de medias para muestras pareadas, donde la correlación entre las medidas basales y al final del estudio se estima en 0.6 del resultado compuesto del

MATRICES:

$$N= 2 (z_{\alpha}+z_{\beta})^2 s^2 (1-R^2)/d^2$$

Z_{α} sería el valor de la distribución para una probabilidad de 0.05 a dos colas ($z_{\alpha} = 2.24$), Z_{β} el valor correspondiente para un poder de 80 ($z_{\beta} = 0.84$), R = la correlación entre las medidas basales y al final del estudio ($R = 0.6$), d diferencia entre los grupos y s = desviación estándar del desenlace primario. Esto nos da una n de 30 participantes por grupo, lo cual mantendrá un poder de $\text{poder} = 0.80$ para detectar un tamaño del efecto = .73.

Este tamaño de muestra concuerda con otros estudios publicados para evaluar la mejoría de síntomas cognitivos en pacientes estables con esquizofrenia^{25,26}.

VII. 3. PROCEDIMIENTO

Se incluirán un máximo de 30 pacientes completos para el grupo de pramipexol y 30 para el grupo de placebo (Diagrama 1). Después de aplicar la MacArthur Competence Assessment Tool-Clinical Research (MacCAT-CR)⁴⁴ y de dar un consentimiento informado por escrito, los participantes serán evaluados para el estudio basados en los criterios de inclusión y exclusión del mismo, así como evaluaciones físicas y psiquiátricas que incluyen el diagnóstico, historia de medicación previa y estabilidad de la enfermedad. Después de confirmar que el sujeto es elegible para el estudio, se tomará una muestra de orina para drogas de abuso y una prueba sérica de embarazo en las mujeres.

Después de la recepción de resultados clínicos aceptables, los sujetos serán programados para dos pruebas cognoscitivas: al día uno y 4 semanas después. Después de la primera evaluación, los sujetos serán aleatorizados a pramipexol o placebo por 4 semanas.

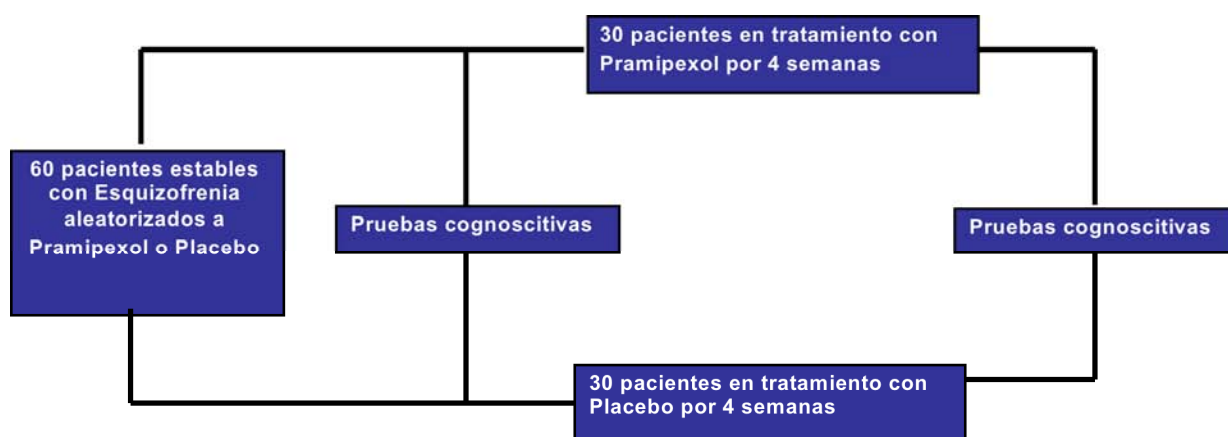


Diagrama 1. Diagrama que muestra el diseño general del estudio

El estudio busca reclutar pacientes con esquizofrenia que estén en tratamiento con haloperidol en una dosis estable por al menos dos semanas. Los pacientes que deseen iniciar, cambiar de tratamiento o se encuentren en una recaída por discontinuación de la medicación previa serán tratados con haloperidol por seis semanas por el equipo del estudio, de manera abierta y a dosis-respuesta flexible (de 2 a 10mg por día, o 50mg cada 15 días si se trata de Decanoato de Haloperidol – presentación de depósito). Sólo los pacientes con una dosis estable de haloperidol de al menos dos

semanas y síntomas ausentes o moderados, medidos por la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) ≤ 4 se incluirán en este ensayo clínico.

Los participantes serán reemplazados por otro sujeto cuando: el sujeto decida retirarse del estudio, el investigador decida la terminación de ese participante o que los datos no sean útiles por razones técnicas.

Las pruebas cognoscitivas serán programadas después de las visitas de selección y la basal. Se medirán niveles basales del antipsicótico durante la visita de selección para asegurar la adherencia al tratamiento. Se obtendrán niveles plasmáticos del antipsicótico, prolactina y pramipexol antes de cada serie de pruebas cognoscitivas.

Las evaluaciones para los pacientes incluidos en este estudio serán realizadas de acuerdo al diagrama de flujo que se da a continuación. El diagnóstico será confirmado utilizando la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional para DSM-IV, MINI (Versión 5.0.0). La psicopatología será evaluada con la PANSS (Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia) y la CGI (Escala de Impresión Clínica Global). La presencia de síntomas extrapiramidales adversos se hará utilizando la escala BAS (Escala de Acatisia de Barnes) y la SAS (Escala de Simpson-Angus). Así mismo, la experiencia subjetiva de los sujetos hacia el tratamiento se evaluará con la escala SWN (Escala de Bienestar Subjetivo Bajo Neurolépticos). Todas estas escalas se encuentran traducidas y validadas en español y han sido aplicadas previamente por nuestro equipo de investigación.

En la visita basal se hará una historia médica que incluirá una revisión médica por sistemas, un examen físico, talla, peso y EKG.

Para la evaluación cognoscitiva, se utilizará la batería del National Institute of Mental Health's Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)⁴⁵⁻⁴⁷. Esta batería fue construida a partir de un consenso de expertos y se espera que sea el la herramienta estándar para la evaluación de los cambios cognitivos en ensayos clínicos de medicamentos que mejoren la cognición en pacientes con esquizofrenia.

VII. 4. DURACIÓN.

Se espera que un individuo incluido no permanezca en el estudio por un periodo mayor a 5 semanas.

El tiempo de espera necesario para completar todo el estudio (desde el enlistamiento del primer sujeto hasta la terminación del último) se estima en 24 meses.

VII. 5. ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN DEL ESTUDIO.

Se instruirá a los sujetos que la adherencia a la medicación diaria es muy importante. Sin embargo, debido al diseño naturalístico del estudio, el grado de adherencia no puede ser monitorizado con una certeza absoluta. Se obtendrán niveles plasmáticos durante la visita de selección para garantizar la exposición actual al antipsicótico y disminuir el riesgo de cualquier efecto secundario relacionado a la dosis de pramipexol.

Así mismo, debido a que el análisis primordial del estudio yace en los medicamentos (antipsicóticos y pramipexol), se obtendrán niveles plasmáticos en el momento de la primera evaluación cognoscitiva, por lo que, de existir dosis no tomadas por el paciente tanto de pramipexol como del antipsicótico, no tendrán un impacto marcado en los resultados del estudio.

VII. 6. EVALUACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

Todos los pacientes serán evaluados en la visita basal y a la semana 4 con una amplia batería neuropsicológica, el MATRICS, el cual contiene 10 pruebas que representan 7 dominios cognitivos (Velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, Memoria de Trabajo, Aprendizaje verbal, Aprendizaje visual, Razonamiento y resolución de problemas, cognición social)^{46,47}. El evaluador estará ciego a los datos demográficos y clínicos de los pacientes.

VII. 7. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Las evaluaciones que tendrán lugar durante el estudio se presentan a continuación.

Cronograma de evaluación	Visita 1 Selección	Visita 2 Basal	Visita 3 pruebas cognoscitivas	Visita 4 pruebas cognoscitivas
Hoja de Información	*			
Elegibilidad	*			

MacCAT-CR	*			
Consentimiento informado	*			
MINI		*		
Examen físico		*		
Revisión médica por sistemas		*	*	*
Registro de los medicamentos tomados en las 8 semanas previas al estudio		*		
Peso y Talla		*		
EKG		*		
Prueba de drogas en orina	*		*	*
Prueba de embarazo ¹	*		*	*
CGI	*		*	*
PANSS ⁴			*	*
GAF			*	*
BAS			*	*
SAS			*	*
SWN			*	*
MATRICES			*	*

Niveles séricos de antipsicótico ²	*		*	*
Niveles séricos de pramipexol ³			*	*

¹ Para todas las mujeres; la prueba de embarazo será una prueba sérica en la primera ocasión y posteriormente será en orina. ² Los niveles séricos de antipsicótico serán medidos en una ocasión para la selección y antes de los estudios de pruebas cognoscitivas. ³ Los niveles séricos de pramipexol se obtendrán antes de las pruebas cognoscitivas.. ⁴ La PANSS se obtendrá antes de la medicación de estudio y en la última visita de pruebas cognoscitivas. ⁶

VIII. MEDIDAS DE DESENLACE Y VARIABLES

VIII. 1. MEDIDAS DE DESENLACE

A. MEDIDAS PRIMARIAS DE DESENLACE

La medida primaria de desenlace es el desempeño en las pruebas cognoscitivas (MATRICS).

B. MEDIDAS SECUNDARIAS DE DESENLACE

- g) Los niveles plasmáticos de la haloperidol y el pramipexol serán determinados y correlacionados con la respuesta a las pruebas cognoscitivas.
- h) Las muestras de plasma serán almacenadas en el INNN hasta el final del estudio.
- i) Se utilizará la escala de impresión clínica global (CGI) para evaluar el bienestar de los pacientes
- j) Se utilizará la escala PANSS para documentar la severidad clínica de los síntomas psicóticos.
- k) Se utilizará la escala de evaluación global (GAF) como medida de funcionamiento general.
- l) La escala de Simpson-Angus y de acatisia de Barnes serán utilizadas para evaluar síntomas extrapiramidales.
- m) La escala de bienestar subjetivo bajo neurolépticos (SWN) provee una medida que es relevante al apego y adherencia al tratamiento antipsicótico

VIII. 2. VARIABLES

Se analizarán las siguientes variables:

A. VARIABLE DEPENDIENTE

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo
Desempeño en las pruebas cognoscitivas	Parámetro que ayuda a determinar de una manera objetiva las funciones cognoscitivas de los sujetos evaluados.	Calificación obtenida en la batería MATRICS, la cual representa un promedio estandarizado de los 7 dominios cognitivos evaluados por la batería de pruebas	Cuantitativa continua

B. VARIABLE INDEPENDIENTE

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo
Tratamiento recibido	Medicamento administrado al sujeto durante el periodo de prueba, además del haloperidol, con el fin de obtener un cambio en la cognición.	Tipo de medicamento recibido durante el periodo de prueba: Placebo o bien Pramipexol	Cualitativa Nominal

C. OTRAS VARIABLES

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo
Edad	Tiempo transcurrido de la vida de un individuo	Edad del paciente al momento de ingresar al estudio, en años cumplidos.	Cuantitativa discontinua
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, en los animales y en las plantas.	Sexo del paciente (hombre o mujer) con diagnóstico de Esquizofrenia	Cualitativa Nominal
Años de estudio	Tiempo transcurrido en un sistema escolarizado	Años completados de estudio	Cuantitativa continua
Tiempo de diagnóstico de Esquizofrenia	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad	Años transcurridos desde el diagnóstico de Esquizofrenia hasta el ingreso al estudio.	Cuantitativa continua

Tiempo de Tratamiento Haloperidol con	Tiempo transcurrido bajo tratamiento con haloperidol	Años transcurridos desde el inicio del haloperidol hasta el ingreso al estudio. Se clasificarán a los pacientes en los siguientes grupos: - menos de un año de diagnóstico -Menos de 5 años con el diagnóstico -Menos de 10 años con el diagnóstico -10 años o más.	Ordinal
Dosis de haloperidol recibida	Cantidad en miligramos de haloperidol ingerida al día.	Cantidad de haloperidol tomada diariamente al momento de ingresar al estudio.	Cuantitativa continua.
Niveles séricos de haloperidol	Concentración sanguínea de un medicamento dado	Concentración en sangre de haloperidol al momento de la toma de la muestra	Cuantitativa continua
Niveles séricos de Pramipexol	Concentración sanguínea de un medicamento dado	Concentración en sangre de pramipexol al momento de la toma de la muestra	Cuantitativa continua
PANSS	Escala diseñada para medir la severidad de la psicopatología en adultos con esquizofrenia	Puntuación obtenida del 30 al 180.	Cuantitativa discontinua
CGI	Herramienta estandarizada que consiste en 2 subescalas para medir la impresión clínica del estado de la enfermedad actual del sujeto	Puntuación obtenida del 0 =no enfermo al 7= gravemente enfermo.	Cuantitativa discontinua
GAF	escala que califica el funcionamiento psicológico, social y ocupacional	Puntuación obtenida del 0 al 100.	Cuantitativa discontinua
BAS	Escala para medir la acatisia inducida por fármacos que ocurre de manera más específica con el uso de agentes neurolépticos.	Puntuación obtenida del 0 al 16.	Cuantitativa discontinua

SAS	Escala para el asesoramiento de los efectos parkinsonianos y extrapiramidales	Promedio obtenido de las diferentes evaluaciones de la escala.	Cuantitativa discontinua
SWN	Escala diseñada para medir el bienestar subjetivo de los sujetos cuando se encuentran bajo tratamiento con neurolépticos.	Puntuación obtenida en la escala.	Cuantitativa discontinua

NOTA: En la siguiente sección se hace una descripción más detallada de las escalas que serán utilizadas en este estudio.

IX. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.

IX. 1. HISTORIA CLÍNICA, EXAMEN FÍSICO, SIGNOS VITALES Y LABORATORIOS

Cada sujeto será sometido a una revisión médica breve por sistemas y un examen físico en la visita basal (incluyendo talla y peso). Así mismo, se completará una revisión médica después de cada visita de pruebas cognoscitivas. Los signos vitales se tomarán durante la visita basal. También, los niveles de prolactina, antipsicótico y pramipexol se obtendrán antes de cada visita de pruebas neuropsicológicas. Durante la visita de tamizaje se obtendrá una muestra sérica para niveles de antipsicótico y una prueba de embarazo si el paciente es mujer. También se recolectará una muestra para detección de drogas de orina durante la visita de tamizaje. Así mismo, se colectará una muestra de orina de cada sujeto y, en caso de ser mujer una prueba de embarazo en cada visita de pruebas neuropsicológicas. Se obtendrá un EKG en la visita basal.

IX. 2. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación de la cognición será evaluada mediante la batería MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) la cual evalúa 7 dominios cognitivos y es el estándar internacional para la evaluación cognitiva en pacientes con Esquizofrenia^{46,48}. El MCCB fue desarrollado como parte de la iniciativa para la investigación en la medición y tratamiento para mejorar la cognición en Esquizofrenia del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos. Consiste en una evaluación relativamente breve de dominios cognitivos clave relevantes para la Esquizofrenia. Cuenta ya con una versión en español, validada en población española⁴⁹. Si bien no se ha implementado en población mexicana ni en población latinoamericana, los estudios de estandarización en distintos países (España, Japón, Noruega

y Polonia), han encontrado que los efectos producidos por la edad, género y educación han sido similares a los descritos en la versión estandarizada original americana en inglés, lo cual demuestra la robustez de la MCCB para su uso en diferentes países⁴⁹⁻⁵³.

IX. 3. ESCALAS

A. ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUCTURADA DEL DSM-IV (SCID-I)

La SCID-I, es una entrevista semi-estructurada de aplicación por el clínico para uso con pacientes psiquiátricos y con sujetos de población general que están siendo evaluados en busca de psicopatología. Fue desarrollada para cubrir ampliamente los diagnósticos psiquiátricos en base al DSM-IV de forma más eficiente y simple que otros instrumentos⁵⁴⁻⁵⁸.

El instrumento incluye información demográfica, historial laboral, motivo de la consulta, historia del presente y de periodos pasados de enfermedad psiquiátrica, historia del tratamiento, evaluación de funcionamiento actual y preguntas abiertas. Incluye 9 módulos diagnósticos: episodios afectivos, síntomas psicóticos, diferencial para síntomas psicóticos, diferencial para trastornos afectivos, uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación, trastornos de adaptación⁵⁹.

El investigador puede elegir eliminar módulos para enfocarse solamente en áreas de mayor interés diagnóstico para la realización de proyectos de investigación.

Debe de ser empleada por alguien con experiencia clínica suficiente y conocimientos de psicopatología y de diagnóstico psiquiátrico. Toma 1 hora o menos administrar este instrumento en sujetos con poca o sin patología, pero de 2 a 3 horas en aquellos que tienen varios trastornos psiquiátricos. Tiene una adecuada confiabilidad para la mayoría de los trastornos del DSM-IV excepto para agorafobia sin pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno somatomorfo.

La carencia de estándar de oro en psiquiatría han conducido a pocos estudios de validez de este instrumento. Sin embargo, la confiabilidad inter-observador y prueba re-prueba ha sido adecuada. Es una de las mejores entrevistas para ser aplicadas por el clínico y hace diagnósticos de acuerdo a la nomenclatura del DSM-IV⁵⁴⁻⁵⁸.

B. ESCALA DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA (PANSS)

La PANNSS fue una escala diseñada para medir la severidad de la psicopatología en adultos con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y otras enfermedades psicóticas, enfatiza las dimensiones de los síntomas positivos y negativos. Incluye 3 escalas y 30 elementos: 7 elementos conforman la escala positiva (ejemplos: alucinaciones, desorganización conceptual y conducta alucinatoria), 7 elementos conforman la escala negativa (retraimiento emocional, pobre rapport o relación de comunicación y retraimiento social pasivo apático) y 16 elementos conforman la escala general de psicopatología (preocupación somática, ansiedad, sentimientos de culpa, manierismos y postura, retardo motor, desorientación, pobre control de impulsos y preocupación). Cada elemento es calificado en un espectro de valores que van del 1 al 7. Los valores mayores a 1 indican que el síntoma clínico está presente y los valores de 2 a 7 indican el incremento de la severidad.

Andreasen y cols.⁶⁰ establecieron ciertos criterios para definir la remisión de un episodio psicótico en esta escala, que obliga a que se cumplan simultáneamente los siguientes criterios:

1. Criterio de intensidad de los síntomas: síntoma ausente o presente con una intensidad mínima o ligera (puntuaciones 1, 2 ó 3) en los siguientes 8 ítems simultáneamente: P1 delirios, P2 desorganización conceptual, P3 comportamiento alucinatorio, N1 embotamiento afectivo, N4 retraimiento social, N6 ausencia de espontaneidad y fluidez en la conversación, G5 manierismos y posturas y G9 pensamientos inusuales.
2. Criterio temporal: las puntuaciones en los 8 ítems señalados no deberán exceder la intensidad ligera (puntuación 3) durante al menos 6 meses.

Esta escala ha sido validada en su versión original y en su versión en español⁶⁰⁻⁶².

C. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (CGI)

La CGI es una herramienta estandarizada que consiste en 2 subescalas, la primera que ayuda a la impresión clínica del estado de la enfermedad actual del sujeto (severidad de la enfermedad CGI-S). La puntuación de la CGI-S va desde 1= no enfermo a 7= extremadamente enfermo. La CGI-I también va de 1= 1. Normal, no enfermo a 7= entre los pacientes más extremadamente enfermos⁶³.

D. ESCALA DE FUNCIONAMIENTO GLOBAL (GAF)

La GAF es una escala que califica el funcionamiento psicológico, social y ocupacional en una escala de 0 a 100 (DSM-IV). Esta basada en la escala de asesoramiento global⁶⁴ y es ampliamente usada en la práctica clínica para reportar el juicio médico del nivel de funcionamiento del individuo.

E. ESCALA DE ACATISIA DE BARNES (BAS)

La BAS fue diseñada para medir la acatisia⁶⁵ inducida por fármacos que ocurre de manera más específica con el uso de agentes neurolépticos. Se desarrollo con base en la suposición de que la acatisia incluye conductas de agitación y la experiencia subjetiva de sentimientos de agitación acompañado de angustia. La BAS es una escala de 4 elementos. Tres elementos (acatisia objetivo, conciencia de agitación subjetiva y angustia subjetiva relacionada con agitación) son calificados en una escala de 4 puntos (0-3) y la evaluación clínica global de la acatisia usa una escala de 5 puntos (0-4).

F. ESCALA DE SIMPSON-ANGUS (SAS)

La SAS⁶⁶ contiene 10 elementos para el asesoramiento de los efectos parkinsonianos y extrapiramidales: caída de brazo, temblor de hombro, rigidez de codo, rigidez de cintura, pierna oscilante, cabeza caída, temblor y salivación. Cada elemento es calificado en un escala de 5 puntos con 0= la ausencia de la condición o normal y 4= la forma más extrema de la condición. Después de que cada elemento es calificado del 0 al 4, es obtenido un promedio añadiendo todas las calificaciones y dividiéndolo entre 10.

G. ESCALA DE BIENESTAR SUBJETIVO BAJO NEUROLÉPTICOS (SWN)

La SWN proporciona una medida independiente que es relevante para el cumplimiento y apego a la medicación antipsicótica. La versión corta del SWN contiene 20 elementos que están formulados de manera clara y toma 5 minutos completar y se encuentra validada en español⁶⁷.

X. TERMINACIÓN DEL ESTUDIO.

Los motivos para que un individuo abandone el estudio pueden incluir uno o más de los siguientes puntos:

- 1) Falla para continuar cumpliendo los criterios de inclusión
- 2) Efectos adversos graves al pramipexol

- 3) Violación grave al protocolo
- 4) Pérdida del sujeto en el periodo de seguimiento
- 5) Retiro del consentimiento para participar
- 6) Embarazo

Cualquier sujeto puede abandonar el estudio por decisión del investigador si éste considera que es mejor para los intereses y bienestar del paciente.

Cualquier sujeto que no haya completado el estudio o en el que los datos no sean útiles será reemplazado por el siguiente sujeto disponible hasta que se cumpla el número esperado de pacientes por grupo.

Si se pierden sujetos durante el estudio, el análisis será hecho de acuerdo a la base "intención de tratar" (*intention to treat analysis*).

XI. CONFIDENCIALIDAD.

Toda la información personal de los participantes será colectada y procesada para los propósitos del estudio por los investigadores con las precauciones adecuadas para mantener la confidencialidad de los datos y de acuerdo a las regulaciones locales. El comité de ética del INNN tendrá acceso a los expedientes de los participantes para verificación de los procedimientos del ensayo clínico y/o de los datos, sin violar la confidencialidad de los participantes, a menos que lo solicite explícitamente en caso de presentarse algún evento adverso grave. En caso de que los resultados se presenten en alguna reunión científica o en una publicación, se mantendrá la identidad de los sujetos de manera confidencial.

XII. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS.

En caso de ocurrir algún evento adverso grave (EAG), se relacione o no con el medicamento en estudio, el investigador principal y el investigador responsable deberán notificar de inmediato tanto a los comités de ética e investigación como a la Secretaría de Salud por escrito dentro de las primeras 24 horas en que se enteraron de este evento. Todo evento adverso será registrado por un médico involucrado en la investigación en la CRF.

XIII. ASPECTOS ÉTICOS Y CARTAS DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO.

Este protocolo fue evaluado y aprobado tanto por el comité de investigación clínica como por el comité de bioética de este instituto.

En caso de aceptar participar en el estudio, la carta de consentimiento (ANEXO 1) deberá contener el nombre y firma del paciente, un familiar, un testigo y del investigador que informó y explicó los procedimientos. El paciente se llevará una copia de la carta con todas las firmas así como la hoja de información. Los pacientes que no deseen participar en el estudio no tendrán repercusiones en la atención que reciban en este instituto.

XIV. CONSIDERACIONES FINANCIERAS.

El estudio será financiado con recursos propios del laboratorio de psiquiatría experimental.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Los tiempos estimados para la realización de cada fase del presente proyecto se desglosan a continuación:

3 meses	JUNIO-AGOSTO 2011:	Búsqueda y reclutamiento de pacientes
6 meses	SEPTIEMBRE 2011 A MARZO 2012:	Administración de los fármacos y realización de las pruebas cognoscitivas
6 meses	ABRIL-OCTUBRE 2012:	Análisis de resultados
6 meses	NOVIEMBRE-MARZO 2012:	Reporte Final

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. (Lippincott Williams & Wilkins, 2009).
2. Aliño, J. J. L.-I. *A.P.A. (American Psychiatric Association), DSM-IV-TR. Breviario ©2002 Últ. Reimpr. 2005.* (Elsevier España, 2008).
3. Simpson, E. H., Kellendonk, C. & Kandel, E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron* **65**, 585–96 (2010).
4. Keefe, R. S. E. *et al.* Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 633–47 (2007).
5. Cirillo, M. A. & Seidman, L. J. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol. Rev.* **13**, 43–77 (2003).
6. Green, M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* **153**, 321–30 (1996).
7. Kraepelin, E. *Dementia praecox and paraphrenia*. (E & S Livingstone, 1919).
8. Stahl, S. M. *Essential Psychopharmacology*. (Cambridge University Press, 2008).
9. Kolb, B. & Whishaw, I. Q. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* **171**, 435–43 (1983).
10. Buchsbaum, M. S. *et al.* Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **39**, 251–9 (1982).
11. Farkas, T. *et al.* Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. A positron emission transaxial tomographic study. *Arch. Gen. Psychiatry* **41**, 293–300 (1984).
12. Ingvar, D. H. & Franzén, G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* **50**, 425–62 (1974).
13. Ragland, J. D., Yoon, J., Minzenberg, M. J. & Carter, C. S. Neuroimaging of cognitive disability in

- schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *Int. Rev. Psychiatry* **19**, 417–27 (2007).
14. Barch, D. M. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **1**, 321–53 (2005).
 15. Glahn, D. C. *et al.* Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* **25**, 60–9 (2005).
 16. Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. & Davidson, M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* **148**, 1474–86 (1991).
 17. Weinberger, D. R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **44**, 660–9 (1987).
 18. Mogenson, G. J., Yang, C. R. & Yim, C. Y. Influence of dopamine on limbic inputs to the nucleus accumbens. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **537**, 86–100 (1988).
 19. Murray, A. M., Ryoo, H. & Joyce, J. N. Visualization of dopamine D3-like receptors in human brain with [125I]epidepride. *Eur. J. Pharmacol.* **227**, 443–5 (1992).
 20. Murray, a M., Ryoo, H. L., Gurevich, E. & Joyce, J. N. Localization of dopamine D3 receptors to mesolimbic and D2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91**, 11271–5 (1994).
 21. Gründer, G. *et al.* Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. *Neuropsychopharmacology* **28**, 787–94 (2003).
 22. Targum, S. Cognition and Schizophrenia: Is There a Role for Cognitive Assessments in Diagnosis and Treatment? *Psychiatry (Edgmont)* **5**, 55–59 (2008).
 23. Harvey, P. D. Cognitive Outcomes in the CATIE Schizophrenia Trial: Why do they seem different from previous results? *Psychiatry (Edgmont)*. **4**, 20–3 (2007).
 24. Voss, B., Thienel, R., Leucht, S. & Kircher, T. [Therapy of cognitive deficits in schizophrenia with acetylcholinesterase inhibitors. A systematic overview]. *Nervenarzt* **79**, 47–8, 50–2, 54–9 (2008).

25. Buchanan, R. W. *et al.* A Randomized Clinical Trial of MK-0777 for the Treatment of Cognitive Impairments in People with Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **69**, 442–449 (2010).
26. Kane, J. M. *et al.* Armodafinil as adjunctive therapy in adults with cognitive deficits associated with schizophrenia: a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry* (2010).
doi:10.4088/JCP.09m05950gry
27. Kvernmo, T., Härtter, S. & Burger, E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin. Ther.* **28**, 1065–78 (2006).
28. Wright, C. E., Sisson, T. L., Ichhpurani, A. K. & Peters, G. R. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* **37**, 520–5 (1997).
29. Samuels, E. R., Hou, R. H., Langley, R. W., Szabadi, E. & Bradshaw, C. M. Comparison of pramipexole and amisulpride on alertness, autonomic and endocrine functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. **187**, 498–510 (2006).
30. Samuels, E. R., Hou, R. H., Langley, R. W., Szabadi, E. & Bradshaw, C. M. Comparison of pramipexole and modafinil on arousal, autonomic, and endocrine functions in healthy volunteers. *J. Psychopharmacol.* **20**, 756–70 (2006).
31. *Biologische Psychiatrie*. (Springer Berlin Heidelberg, 1992). doi:10.1007/978-3-642-77086-9
32. Magyar, I. *et al.* Pramipexole-a new partial dopamine agonist in the treatment of negative symptom. in *ECNP* (1993).
33. Kasper, S. *et al.* Pramipexole as adjunct to haloperidol in schizophrenia. Safety and efficacy. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **7**, 65–70 (1997).
34. Shannon, K. M., Bennett, J. P. & Friedman, J. H. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* **49**, 724–8 (1997).
35. Holloway, R. G. *et al.* Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized

- controlled trial. *Arch. Neurol.* **61**, 1044–53 (2004).
36. Mitchelson, F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs* **43**, 295–315 (1992).
 37. Mitchelson, F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part II). *Drugs* **43**, 443–63 (1992).
 38. Wu, E. Q. *et al.* The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 1122–9 (2005).
 39. Desjarlais, R. *World Mental Health: Problems and Priorities in Low-income Countries*. (1996). at <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=6AkE52aoFvoC&pgis=1>
 40. INNN. Informe de autoevaluación de la dirección médica, ejercicio 2006. (2006).
 41. Mueser, K. T. & McGurk, S. R. Schizophrenia. *Lancet* **363**, 2063–72 (2004).
 42. Keefe, R. S. E. & Fenton, W. S. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr. Bull.* **33**, 912–20 (2007).
 43. ATC/DDD Index 2015: code N05. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (2015). at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05A
 44. Stroup, S. *et al.* Decision-making capacity for research participation among individuals in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr. Res.* **80**, 1–8 (2005).
 45. Green, M. F. *et al.* Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. *Am. J. Psychiatry* **165**, 221–8 (2008).
 46. Kern, R. S. *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am. J. Psychiatry* **165**, 214–20 (2008).
 47. Nuechterlein, K. H. *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 203–213 (2008).
 48. Nuechterlein, K. H. *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* **165**, 203–13 (2008).

49. Rodriguez-Jimenez, R. *et al.* The MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): co-norming and standardization in Spain. *Schizophr. Res.* **134**, 279–84 (2012).
50. Lystad, J. U. *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): performance and functional correlates. *Psychiatry Res.* **220**, 1094–101 (2014).
51. Mohn, C., Sundet, K. & Rund, B. R. The Norwegian standardization of the MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitive Battery. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **34**, 667–77 (2012).
52. Kaneda, Y. *et al.* Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **67**, 182–8 (2013).
53. Jędrasik-Styla, M. *et al.* The Polish Academic Version of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Evaluation of Psychometric Properties. *Psychiatr. Q.* **86**, 435–47 (2015).
54. Ramirez Basco, M. *et al.* Methods to improve diagnostic accuracy in a community mental health setting. *Am. J. Psychiatry* **157**, 1599–605 (2000).
55. Fennig, S., Craig, T., Lavelle, J., Kovasznay, B. & Bromet, E. J. Best-estimate versus structured interview-based diagnosis in first-admission psychosis. *Compr. Psychiatry* **35**, 341–8
56. Fennig, S. & Naisberg, S. Comparison of Clinical and Research Diagnoses of Substance Use Disorders in a First-Admission Psychotic Sample. ... *Am. J. ...* (1996). at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1521-0391.1996.tb00282.x/full>
57. Kranzler, H. R. *et al.* Validity of psychiatric diagnoses in patients with substance use disorders: is the interview more important than the interviewer? *Compr. Psychiatry* **36**, 278–88
58. Kranzler, H., Kadden, R. & Babor, T. Validity of the SCID in substance abuse patients. ... (1996). at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1360-0443.1996.91685911.x/full>
59. First, M., Spitzer, R., Gibbon, M. & Williams, J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version.* (1996).

60. Andreasen, M. *et al.* Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry* **162**, 441–9 (2005).
61. Peralta Martín, V. & Cuesta Zorita, M. J. [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas luso-españolas Neurol. Psiquiatr. y ciencias afines* **22**, 171–7
62. Fresán, A. *et al.* A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* **72**, 123–9 (2005).
63. Leucht, S. & Engel, R. R. The relative sensitivity of the Clinical Global Impressions Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale in antipsychotic drug trials. *Neuropsychopharmacology* **31**, 406–12 (2006).
64. Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L. & Cohen, J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch. Gen. Psychiatry* **33**, 766–71 (1976).
65. Barnes, T. R. E. The Barnes Akathisia Rating Scale--revisited. *J. Psychopharmacol.* **17**, 365–70 (2003).
66. Janno, S., Holi, M. M., Tuisku, K. & Wahlbeck, K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol.* **5**, 5 (2005).
67. Sanjúan, J., Haro, J. M., Mauriño, J., Díez, T. & Ballesteros, J. [Validation of the Spanish version of the Subjective Well-being under Neuroleptic Scale (SWN-K) in patients with schizophrenia]. *Med. Clin. (Barc.)* **138**, 151–4 (2012).

APÉNDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFFECTO DEL PRAMIPEXOL SOBRE LA COGNICIÓN EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TRATADOS CON HALOPERIDOL: UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO.

He leído junto con mis familiares la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Entiendo que no existe garantía alguna de que mi condición va a mejorar. Los efectos adversos que pueden presentarse me han sido

explicados. He hablado directamente con el médico tratante y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico dentro de esta Institución. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información.

- **Contacto**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al Dr. Camilo de la Fuente Sandoval al teléfono 5606-3822 ext. 1034.

Nombre y firma del Paciente

Fecha

Nombre y firma del Familiar o representante legal

Fecha

Nombre y firma del Testigo 1

Fecha

Nombre y firma del Testigo 2

Fecha

Nombre y Firma del Investigador

Fecha

Su muestra de sangre será utilizada para crear un banco de ADN, es decir, su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio.

SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO.

Nombre: _____ Firma: _____

Hoja de Información

- **Investigadores:** Nombre: Dr. Camilo de la Fuente Sandoval ¹
Dra. Beatriz Camarena ²
M. en C. Rafael Favila ³
Dr. Pablo León Ortiz ¹
Dr. Ariel Graff-Guerrero ^{4,5}

¹ Laboratorio de Psiquiatría Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México D.F., México.

² Laboratorio de Genética, Instituto Nacional de Psiquiatría, Mexico City, Mexico.

³ GE Healthcare, México

⁴ Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro Qro, México.

⁵ PET Schizophrenia Research Group, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canadá.

Esta hoja de consentimiento puede tener palabras que no entienda. Por favor, pregunte al médico tratante o al equipo de trabajo que le expliquen cualquier palabra o información que no entienda claramente.

- **Propósito del Estudio**

El objetivo del presente estudio es establecer el efecto del pramipexol, un medicamento agonista dopaminérgico comparado contra placebo (una sustancia in efecto) sobre la cognición en pacientes con esquizofrenia que son tratados con el antipsicótico paliperidona. Durante este estudio usted o el investigador no sabrán cuál de los dos compuestos está tomado. Se establecerá la asociación entre la respuesta clínica (mejoría de los síntomas), presencia o no de eventos adversos y diversas variables clínicas o biológicas de la enfermedad como el estudio de resonancia magnética y variables genéticas en pacientes con algún diagnóstico del espectro de la esquizofrenia.

Se le pedirá su participación durante un período de 4 semanas (1 mes) en el cual será evaluado en 4 ocasiones por los psiquiatras que participan en la investigación. El estudio requiere que tome parte en tres procedimientos: i) hacerse 4 exámenes de sangre y exámenes físicos generales; ii) asistir a entrevistas regulares para evaluar el estado de sus síntomas, para evaluar los efectos del tratamiento y los efectos secundarios, iii) asistir a 2 estudios de resonancia magnética, y iv) se le pedirá que proporcione una pequeña muestra de sangre (5 ml) para la realización de los estudios genéticos. En el caso de que no acepte que su muestra sea empleada en futuros estudios, ésta será destruida una vez que se termine con los análisis de esta investigación.

Le describimos cada uno de estos procesos a continuación:

- **Evaluaciones Clínicas**

En la primera cita se le realizarán diversas entrevistas para la confirmación del diagnóstico del trastorno del espectro de la esquizofrenia y otras para evaluar la severidad de los síntomas de la enfermedad.

El estudio busca incluir a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que estén en tratamiento con paliperidona en una dosis estable por al menos dos semanas. Los pacientes que deseen iniciar, cambiar de tratamiento o se encuentren en una recaída por discontinuación de la medicación previa serán tratados con paliperidona por seis semanas por el equipo del estudio, de manera abierta y a dosis-respuesta flexible (6, 9 o 12 mg por día). Sólo los pacientes con una dosis estable de paliperidona de al menos dos semanas y síntomas ausentes o moderados podrán ser incluidos en este estudio.

Tras la valoración inicial, recibirá tratamiento farmacológico con pramipexol o placebo, una tableta al día durante 4 semanas para el tratamiento de sus síntomas.

La mejoría de sus síntomas y los efectos del tratamiento serán evaluados por su médico tratante en consultas subsecuentes con diversas entrevistas y a partir de la segunda semana hasta la finalización del estudio.

- **Evaluaciones de laboratorio.**

La cantidad total de sangre que se extraerá en cada ocasión para este estudio es de aproximadamente 20 ml. En comparación, la cantidad total de sangre que se toma en una donación de sangre para la Cruz Roja es de 450 ml. La sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado, dicho procedimiento en muy raras ocasiones puede llegar a ocasionar un moretón pequeño. De la misma forma, todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras de sangre son nuevos, estériles y serán abiertos en su presencia. Se realizarán análisis de laboratorio (niveles séricos de prolactina, paliperidona, pramipexol), así como análisis genéticos.

- **Estudios adicionales.**

El estudio de resonancia magnética es un estudio mediante el cual se toma una imagen del cerebro, no produce rayos X ni otra radiación, no se requiere de la ingestión de alguna sustancia para su realización, no daña el cuerpo, no es molesto y no está contraindicado en enfermedades. La duración es de aproximadamente 60 minutos, durante los cuales se debe permanecer acostado e inmóvil en un túnel, por lo que se debe avisar en el caso de padecer claustrofobia (temor a los lugares cerrados y estrechos). Durante el procedimiento se pueden escuchar ruidos provenientes del equipo que son normales y son minimizados con el uso de tapones especiales para los oídos. Cualquier molestia durante el estudio puede ser avisada al equipo médico mediante un micrófono. A lo largo del estudio se pasarán imágenes, las cuales se asociarán a un estímulo eléctrico desagradable, una recompensa monetaria o ningún estímulo. Al finalizar el estudio se pueden reanudar inmediatamente las actividades habituales. El investigador responsable se compromete a reportarle cualquier resultado obtenido de la resonancia magnética, así como referirle a la atención médica correspondiente, en caso de ser necesario.

Una vez completado este estudio, usted continuará su atención médica especializada de acuerdo a los estándares de atención del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

- **Beneficios**

- 1.- Mientras usted se encuentre participando en este estudio, no habrá cargo económico alguno para usted o sus familiares
- 2.- Los pacientes que participen en este estudio se beneficiarán de una evaluación cuidadosa por médicos expertos en los padecimientos esquizofrénicos. Las evaluaciones permitirán conocer mejor la naturaleza de la enfermedad, lo que pensamos puede influir favorablemente en el manejo de su enfermedad.
- 3.- Usted y sus familiares podrán discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.

4.- Indirectamente usted y otros pacientes ayudarán a contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de este tipo de trastornos.

- **Confidencialidad**

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible su identificación. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales sólo será registrada en el expediente clínico el cual sólo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio y médicos adscritos a esta Institución. Si los resultados de esta investigación son presentados, su identidad no será revelada.

- **Participación Voluntaria / Suspensión de la Participación**

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en su cuidado médico. Por otro lado, si los médicos consideran que continuar en el estudio no es la mejor alternativa para su tratamiento clínico, será retirado del estudio en ese momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio. En caso de que usted no desee participar en este estudio, no se le negará el cuidado médico que requiera. De la misma manera, su muestra de sangre será destruida en el momento en que usted decidiera no participar en el estudio.

- **En Caso de Lesión**

El único riesgo existente de presentar una lesión en este estudio es en la extracción de la muestra sanguínea pero este riesgo es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un moretón, además de dolor temporal en el sitio de la punción. Sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. En caso de que este procedimiento provoque una lesión, recibirá la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio y el costo de dicha atención será cubierto por la institución. En este estudio no habrá indemnizaciones o retribuciones económicas. En caso de que usted tenga alguna prótesis o dispositivo metálico en el cuerpo o marcapaso es MUY IMPORTANTE que avise al investigador, ya que no es candidato para participar en el estudio.

- **A Quien Contactar**

Si usted tiene necesidad de información complementaria no dude en comunicarse con el Dr. Camilo de la Fuente Sandoval al teléfono 5606-3822 ext. 1034.

III. AVANCES DEL PROYECTO DE TESIS REGISTRADO AL INGRESO A LA MAESTRÍA

Durante la elaboración de este proyecto se presentó un contratiempo importante que impidió el avance y conclusión del protocolo, el cual consistió en una incapacidad para el reclutamiento de nuevos pacientes debido a que la población de pacientes con esquizofrenia con seguimiento en nuestro hospital no cuenta ya con el tratamiento principal establecido en este protocolo (tratamiento en monoterapia con haloperidol).

Se decidió establecer contacto con el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, institución que cuenta con un número mucho mayor de consultas psiquiátricas, para solicitar apoyo. Se intentó establecer un acuerdo interinstitucional de colaboración en investigación, que en este protocolo en específico serviría para completar la muestra necesaria, sin embargo no fue aceptado por las entidades.

El avance que se logró antes del contratiempo encontrado consistió en:

- Compra del medicamento y el placebo.
- Aleatorización de los frascos, así como su numeración, por alguien ajeno al estudio.
- Se inició el reclutamiento de pacientes desde las distintas áreas de consulta del Instituto Nacional de Neurología por dos vías principales:
 - Acudiendo directamente al servicio Consulta Externa del Instituto en los días de consulta del servicio de psiquiatría y al servicio de Hospitalización de Neuropsiquiatría, en búsqueda de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión
 - Contactando a pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia y que, previa revisión del expediente clínico, cumplieran criterios de inclusión, de acuerdo con una base de datos del investigador principal
- Un total de 8 pacientes fueron encontrados por estos métodos desde el inicio del proyecto hasta el tercer semestre del curso de maestría:
 - Un paciente fue excluido por imposibilidad para obtener la muestra sanguínea
 - Un paciente aceptó participar
 - Se consiguió el consentimiento para participación de 6 pacientes.
- Se evaluó a estos 6 pacientes y se les administró fármaco durante 4 semanas, habiendo ya concluido todos las 4 semanas de seguimiento y la evaluación posterior.

IV. ANEXO (ARTÍCULOS EN EXTENSO)

1. SÍNDROME DE CHARLES BONNET:ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS. ARCH NEUROCIENCIAS 2011;
16 (SUPPL II):70-3

Síndrome de Charles Bonnet: aspectos neuropsiquiátricos

María Yoldi-Negrete, Jesús Ramírez-Bermúdez, Rodrigo Pérez-Esparza

RESUMEN

Algunas personas tras una pérdida sensorial presentan alucinaciones en la modalidad sensorial perdida y característicamente conservan el juicio acerca de lo irreal de dicho fenómeno. Este fenómeno ha sido denominado síndrome de Charles Bonnet. Aquí presentamos una serie de casos de pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que por diversas causas presentaron una afección en la función visual y secundariamente presentaron alucinaciones visuales, con el *insight* conservado.

Palabras clave: Charles Bonnet, alucinaciones, visuales, formadas, insight, neuropsiquiatría.

CHARLES BONNET SYNDROME: NEUROPSYCHIATRIC MATTERS

ABSTRACT

After losing a sensory function, some people present hallucinations corresponding to the lost modality and they typically preserve the insight relative to the unreal nature of the phenomenon. This has been called the Charles Bonnet Syndrome. In this paper, we present a case series of patients of our institute who, for different reasons, had their visual function affected and secondarily presented visual hallucinations, with preserved insight.

Key words: Charles Bonnet, hallucinations, visual, formed, insight, neuropsychiatry.

Existen pacientes que, después de lesiones cerebrales o periféricas específicas, pierden alguna función sensorial, como; la vista o el oído. Paradójicamente, después de perder esta función, presentan alucinaciones complejas relacionadas con la función

pérdida. Por ejemplo, una paciente que pierde la función visual comienza a presentar alucinaciones visuales complejas. Algo característico de estos pacientes, es que conservan el juicio, reduciendo a la realidad estas alteraciones de la sensopercepción, al menos de una forma parcial (es decir, logran reducirlo ante la prueba de realidad). Con respecto a este tema, se han reportado diversos tipos de casos de pacientes que tienen alguna pérdida sensorial y secundariamente presentan alucinaciones, conservando la consciencia clara, fenómeno que ha sido denominado síndrome de Charles Bonnet, del cual se conoce también la variante auditiva. Se sabe que este fenómeno puede presentarse ante lesiones a cualquier nivel de la vía visual; sin embargo, la variante neurológica de este fenómeno es la menos conocida, existiendo mayor número de reportes de síndrome de Charles Bonnet secundario a patología oftálmica.

OBJETIVOS

Identificar las características clínicas de alucinaciones presentes en pacientes con déficit visual a través de una semiología detallada de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se buscaron a todos los pacientes que se presentaron a este Instituto con disminución de la agudeza visual o defecto campimétrico demostrable por métodos clínicos o paraclínicos, que refirieran presentar alucinaciones visuales complejas después de ocurrida la pérdida sensorial. Se les realizó a todos una entrevista clínica estructurada y se analizaron datos demográficos, clínicos y estudios paraclínicos con los que contaran, en

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: María Yoldi Negrete. Subdirección de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877. E-mail: yoldin2@gmail.com

particular, electroencefalograma (EEG), resonancia magnética cerebral, campimetría y potenciales evocados visuales. Asimismo, se anotaron los medicamentos recibidos para esta patología y se documentó la respuesta obtenida antes éstos.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 15 pacientes con daño a diferentes niveles de la vía visual y alucinaciones visuales complejas secundarias. La mediana de edad fue de 63 años (21-89), 9 de los 15 pacientes fueron mujeres. La frecuencia de las alucinaciones fue variable (figura 1), presentándose varias veces al día en seis pacientes, diariamente en tres, semanalmente en tres, quincenalmente en uno y mensualmente en dos.

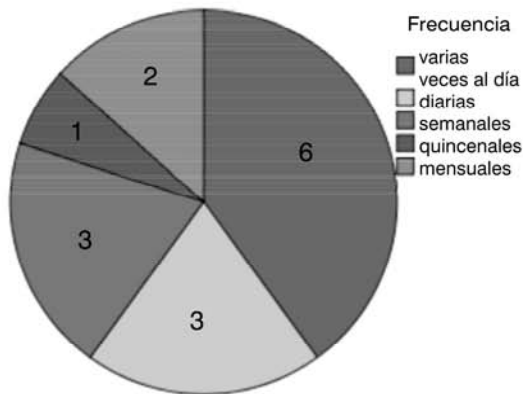


Figura 1. Frecuencia de presentación de las alucinaciones.

En la mayoría de los pacientes, la duración de las alucinaciones fue de menos de 5 min (8/15). El contenido de las alucinaciones (figura 2) fue muy variable de un paciente a otro e incluso en el mismo paciente a lo largo del tiempo, yendo desde paisajes hasta personas, pasando sombras y plantas. Trece de los 15 pacientes vió en alguna ocasión a personas desconocidas, siendo ésta la alucinación más frecuente, aunque es un fenómeno con gran variabilidad, presentándose en algunos pacientes como verdaderas escenas, con múltiples personajes. Los pacientes referían percibir estas imágenes alucinadas con notable nitidez, como si se tratara de una película según comenta uno de ellos. Cinco pacientes presentaron alucinaciones de otra modalidad acompañando a la alucinación visual; un paciente con alucinaciones visuales, táctiles, auditivas y olfatorias; tres pacientes más con alucinaciones auditivas. En nuestra serie, diez pacientes tenían una preservación total del insight y sólo cinco presentaban una preservación

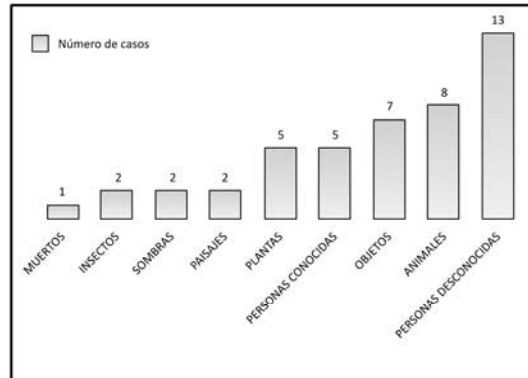


Figura 2. Contenido de las alucinaciones.

únicamente parcial, reduciéndolo ante la prueba de realidad. Nueve de 14 pacientes (en uno no se recabó el dato) identificaban algún factor desencadenante (figura 3), siendo con más frecuencia el aislamiento (5/15). El tipo de lesión más frecuentemente encontrado (figura 4) fue la isquemia y los sitios anatómicos más frecuentemente afectados de la vía visual fueron la retina (5/15),

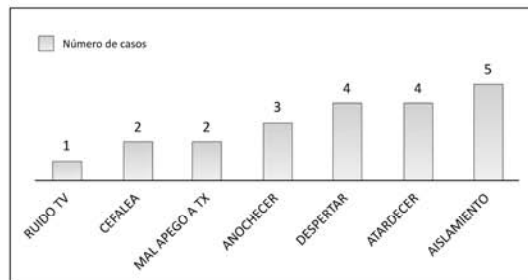


Figura 3. Desencadenantes identificados.

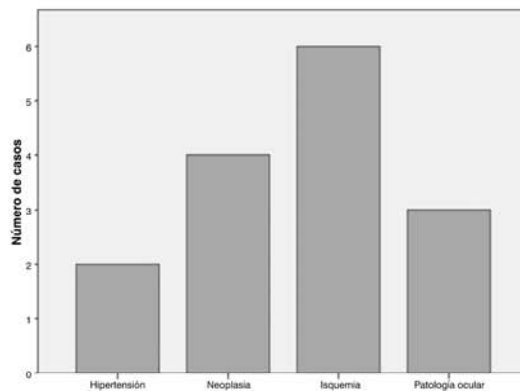


Figura 4. Tipo de lesión que ocasionó la pérdida visual.

quiasma óptico (5/15), nervio óptico (1/15), radiación óptica (3/15) y corteza occipital (4/15) (figura 5). En dos pacientes existía una lesión concomitante del mesencéfalo y fue hasta que se presentó esta segunda lesión que comenzaron las alucinaciones. Las comorbilidades con más frecuencia encontradas fueron: trastorno depresivo mayor, deterioro cognitivo, síndrome cefalálgico e hipertensión arterial sistémica, cada una presente en 7/15 pacientes. A 11 de 15 pacientes se les realizó EEG, encontrándose como diagnóstico electroencefalográfico más frecuente la disfunción, en seis de los once pacientes. Estos pacientes fueron tratados con fármacos de tres familias distintas, en cinco pacientes requiriendo de combinación de las 3: antiépilépticos, antidepresivos y antipsicóticos. Siete de los 15 pacientes respondieron al tratamiento con una remisión total de las alucinaciones, si bien varios de ellos no respondieron al primer tipo de fármaco empleado.

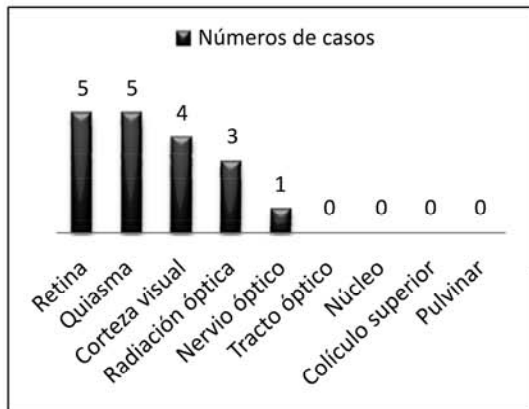


Figura 5. Sitio anatómico de la vía visual afectada.

CONCLUSIONES

Nuestra muestra corresponde con la literatura en cuanto a los datos demográficos, existiendo un mayor porcentaje de mayores de 60 años, con prevalencia en mujeres¹. La frecuencia de las alucinaciones concuerda con lo descrito, siendo el curso menos frecuente el episódico¹. La duración corresponde a lo antes descrito en la literatura. El contenido de las alucinaciones fue de características más bien atípicas¹⁻⁴, ya que ninguno de nuestros pacientes presentaba alucinaciones estereotipadas, todos las referían de gran complejidad, con movimiento y en algunos casos con historias que se desarrollaban alrededor de éstas, toda vez que los pacientes conservaban consciencia de la naturaleza irreal de las alucinaciones. Dicho fenómeno, descrito como

parecido a un sueño, ha sido denominado por Needham y Taylor como *categoría atípica psicodinámica*⁵. Como su nombre lo indica, es una variante atípica y sospechamos que la mayor representación de patología neurológica en nuestra muestra explica esta diferencia, aunque una importante limitante de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. Un dato distinto a lo reportado por la mayoría de los autores, es la presencia de alucinaciones en otras modalidades sensoriales, excluyendo de hecho el diagnóstico cuando se presentan; sin embargo, decidimos incluirlos ya que dos paciente presentaron alucinaciones auditivas en una única ocasión, ésta fue simple y en íntima relación con la alucinación visual: el rechinar de la puerta que veía abrirse en un caso y un grito en la transición del sueño al despertar y ver a una persona alucinada en la segunda; y en los otros dos casos, los pacientes presentaban una importante disminución de la agudeza auditiva, permaneciendo igualmente intacto el *insight*, por lo que consideramos que se trata de pacientes con síndrome de Charles Bonnet en ambas variantes (visual y auditiva). En cuanto a las comorbilidades, es ya bien conocida la asociación del síndrome de Charles Bonnet con depresión y con deterioro cognitivo, lo que ha sido descrito por algunos autores como síndrome de Charles Bonnet Plus¹ aunque éste es un punto de controversia importante⁶.

REFERENCIAS

- Menon G. Complex visual hallucinations in the visually impaired the Charles Bonnet syndrome. *Survey of Ophthalmology* [Internet]. 2003 Feb;48(1):58-72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625702004149>
- Gilmour G, Schreiber C, C OC, Ewing C. An examination of the relationship between low vision and Charles Bonnet syndrome. *Can J Ophthalmology / J Can d'Ophthalmologie* 2009;44(1):49-52.
- Teunisse RJ, Cruysberg J, Verbeek A, Zitman FG. The Charles Bonnet syndrome: a large prospective study in the netherlands. A study of the prevalence of the Charles Bonnet syndrome and associated factors in 500 patients attending the University Department of Ophthalmology at Nijmegen. *Britis J Psychi* [Internet]. 1995 [cited 2011 Jul 21];166(2):254. Available from: <http://bjp.rcpsych.org/cgi/content/abstract/166/2/254>.
- Journal RA z, Atypical F, Bonnet C, D WEP, D REP Ovid/: atypical Charles Bonnet hallucinations/: an elf in the woodshed , a spirit of 1 de 13 atypical Charles Bonnet hallucinations/: an elf in the woodshed , a spirit of evil, and th Ovid/ : atypical Charles Bonnet hallucinations/ : an elf in t 2000;188(february):108-15.
- Needham WE, Taylor RE. Atypical Charles Bonnet hallucinations: an elf in the woodshed, a spirit of evil, and the cowboy malefactors. *The Journal of nervous and mental disease* [Internet]. 2000 Feb [cited 2011 Aug 16];188(2):108-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10695839>.
- Teunisse RJ. Reaction on The Charles Bonnet syndrome and dementia. *Tijdschrift voor psychiatrie* [Internet]. 2009 Jan [cited 2011 Aug 16];51(7):525-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609852>

2. ALUCINACIONES VISUALES EN PACIENTES CON PRIVACIÓN SENSORIAL: ¿SÍNDROME DE CHARLES BONNET? SALUD MENT 2015; 38 (3):217-24

Alucinaciones visuales en pacientes con privación sensorial: ¿síndrome de Charles Bonnet?

María Yoldi Negrete,¹ Jesús Ramírez-Bermúdez,¹ Angel Ruiz-Chow,¹ Luis Carlos Aguilar-Venegas,¹ Daniel Crail-Melendez,¹ Rodrigo Pérez-Esparza,¹ Luis Daniel Alviso de la Serna²

Artículo de revisión

ABSTRACT

Introduction

Some patients, after brain or peripheral injuries, lose a sensory function, such as sight or hearing, but paradoxically experience complex hallucinations related to the function they have lost. It is known that this phenomenon may appear with injuries at any level in the visual pathway, especially in the retina.

Objective

To review the existent bibliography on the Charles Bonnet syndrome to establish the state of the art with regards to this phenomenon.

Method

The databases PubMed and PsychInfo were searched for articles containing the following keywords: Charles Bonnet syndrome; visual hallucinations; peduncular hallucinosis; Charles Bonnet; sensory deprivation. We included those related to the subject. We also included the classic texts referring to this phenomenon and the articles mentioned in the literature.

Results

In the present study, we describe the history of Charles Bonnet syndrome, clinical presentation, risk factors, diagnostic criteria, treatment employed, similar conditions and the theories seeking to explain it.

Discussion and conclusion

To date, the diagnostic criteria for Charles Bonnet syndrome remain controversial, especially those concerning the absolute preservation of insight as a *sine qua non* factor to establish the diagnosis. Conclusion: Described since the 18th century, the Charles Bonnet syndrome corresponds to the prototype of visual hallucinations in patients with visual deprivation, although, according to the present review, its phenomenology is vast, remaining unclear if it corresponds to the prototype of hallucinations with preserved insight.

Key words: Charles Bonnet syndrome, visual formed hallucinations, insight, neuropsychiatry.

RESUMEN

Introducción

Existen pacientes que, después de lesiones cerebrales o periféricas, pierden alguna función sensorial, como la vista o el oído. Paradójicamente, después de perder esta función, presentan alucinaciones complejas relacionadas con la función perdida. Se sabe que este fenómeno puede presentarse ante lesiones en cualquier nivel de la vía visual, especialmente en el nivel de la retina.

Objetivo

Revisar la bibliografía existente acerca del síndrome de Charles Bonnet para conocer los últimos avances con respecto a este fenómeno.

Método

Se revisaron las bases de datos de PubMed y PsychInfo con las siguientes palabras clave: síndrome de Charles Bonnet; alucinaciones visuales; alucinosis peduncular; Charles Bonnet; privación sensorial. Se incluyeron aquellos artículos que efectivamente trataran del tema. Asimismo, se revisaron los textos clásicos referentes a este síndrome y los artículos mencionados en la bibliografía encontrada.

Resultados

En el presente artículo se describe la historia del síndrome, el fenómeno clínico, los factores de riesgo, los criterios diagnósticos, los tratamientos empleados, otros fenómenos similares y las teorías propuestas para explicarlo.

Discusión y conclusión

A la fecha continúan siendo controvertidos los criterios diagnósticos del síndrome de Charles Bonnet, en especial en lo referente a la preservación absoluta del *insight* como condición *sine qua non*. Descrito desde el siglo XVIII, el síndrome de Charles Bonnet corresponde al prototipo de alucinaciones visuales en pacientes con privación visual, si bien, de acuerdo con la presente revisión, la fenomenología de éste es bastante variada, siendo cuestionable si resulta también el prototipo de las alucinaciones con *insight* preservado.

Palabras clave: Síndrome de Charles Bonnet, alucinaciones visuales formadas, *insight*, neuropsiquiatría.

¹ Unidad de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN).

² Departamento de Psiquiatría, Instituto de Neurociencias y Desarrollo Emocional.

Correspondencia: María Yoldi Negrete. Clínica de Trastornos Afectivos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 Mexico DF. Tel: 4160 - 5323, E-mail: myoldine@conacyt.mx

Recibido primera versión: 25 de marzo de 2014. Segunda versión: 30 de octubre de 2014. Aceptado: 6 de noviembre de 2014.

INTRODUCCIÓN

Existen pacientes que, después de lesiones cerebrales o periféricas específicas, pierden alguna función sensorial, como la vista o el oído. Paradójicamente, después de perder esta función, presentan alucinaciones complejas relacionadas con la función perdida. Por ejemplo, una paciente que pierde la función visual comienza a presentar alucinaciones visuales complejas. Es probable que esto pueda ocurrir en todas las modalidades sensoriales, como la vista, el oído, el tacto, el gusto o el olfato, existiendo ya evidencia de casos de alucinaciones musicales en pacientes con hipoacusia¹ y éste podría ser el caso del síndrome del miembro fantasma, si bien no todos los mecanismos conocidos detrás de este fenómeno se comparten con el fenómeno alucinatorio de la vía visual² en cual nos centramos en el presente trabajo.

Algo característico de estos pacientes, es que, en la mayoría de las ocasiones, conservan el juicio de realidad, al menos de una manera parcial (es decir, reconocen la naturaleza irreal de las imágenes alucinatorias).

A pesar de que se han publicado ya varios reportes de caso, series de casos y estudios epidemiológicos sobre el síndrome de Charles Bonnet, sobre la alucinosis peduncular y otros fenómenos alucinatorios, y aun cuando han sido propuestos criterios para el diagnóstico del síndrome de Charles Bonnet, tal parece que persisten importantes controversias: para algunos autores, el término "síndrome de Charles Bonnet" debería de ser exclusivo de pacientes con patología ocular; para otros debería de ser un síndrome utilizado solamente en pacientes ancianos; otros autores piensan que si la lesión se encuentra en el mesencéfalo debería llamarse alucinosis peduncular, independientemente de si existe o no un déficit visual acompañante; hay quienes consideran que la aparición de fenómenos alucinatorios en pacientes epilépticos corresponden a un fenómeno distinto aun si se presentan acompañando a un déficit visual y, finalmente, se restringe el uso del término para ser empleado solamente si los pacientes presentan capacidades íntegras de *insight* con respecto a los fenómenos alucinatorios. Sin embargo, en todas estas cuestiones hay autores que han planteado controversias.

Así, nos parece que queda aún por determinarse si estamos ante un mismo fenómeno, con diferentes mecanismos generadores pero una misma presentación clínica (lo que sugiere una vía final común) o si estamos ante una multiplicidad de fenómenos distintos (con diferente causa, presentación, evolución y respuesta al tratamiento).

OBJETIVO

El presente artículo pretende realizar una revisión de la historia, los conocimientos actuales y las controversias acerca del síndrome de Charles Bonnet.

EL SÍNDROME DE CHARLES BONNET

Historia del síndrome

Charles Bonnet (1720-1793), un naturalista y filósofo del siglo XVIII, describió en su abuelo, Charles Lullin, este tipo de fenómeno, más tarde conocido como síndrome de Charles Bonnet.

Lullin, a quien Charles Bonnet describe como un hombre respetable, lleno de salud, de inocencia, de juicio y de memoria, presentó a los 89 años un episodio de alucinaciones visuales de tres meses de duración durante el cual veía, estando completamente despierto y sin estímulos externos, la imagen de hombres, mujeres, pájaros, carros, edificios, etc. Veía que estas formas tenían movimiento, se acercaban, se alejaban, huían; disminuían y aumentaban de tamaño; aparecían, desaparecían, reaparecían: veía edificios levantarse frente a él y ofrecerle todos los elementos que formaban parte de su construcción exterior. Todos estos dibujos eran perfectamente nítidos y le afectaban con una vivacidad tal como si los objetos reales estuvieran presentes; pero no eran más que dibujos, pues los hombres y las mujeres no hablaban, y ningún ruido afectaba su oído. Describe con especial hincapié que este hombre no tomaba las visiones como realidad y escribe puntualmente "sabe juzgar sanamente todas estas apariciones, y enderezar siempre sus primeros juicios". Había tenido cirugía de cataratas en ambos ojos, y aunque no se precisa si fue realizada antes o después de las alucinaciones, aclara que el éxito temprano de la cirugía se perdió posteriormente, dejando a su ojo izquierdo sin función y al derecho con una disminución acusada de la agudeza visual que le permitía solamente distinguir los objetos cercanos. Más tarde, fue encontrado un manuscrito de Lullin en el que el propio anciano especificaba ciertas características de sus alucinaciones: se presentaban únicamente cuando estaba parado o sentado, eran más claras en su campo visual izquierdo y desaparecían cuando giraba los ojos a la derecha.^{3,4}

Años después, el propio Charles Bonnet sufrió de marcada disminución de la agudeza visual y presentó una experiencia similar observando "objetos fantásticos" que reconocía como ilusorios. Fue De Morsier quien acuñó el término síndrome de Charles Bonnet.⁴

En el Siglo XIX la descripción de Charles Bonnet se convirtió en el paradigma de la existencia de alucinaciones visuales en los sujetos mentalmente sanos.

En la actualidad, a pesar de continuar siendo un síndrome poco estudiado, se conocen ya varios aspectos críticos, mismos que intentaremos desglosar a continuación.

El fenómeno clínico

Contenido

El contenido de las alucinaciones ha sido ampliamente descrito. La imagen más comúnmente descrita es la de una per-

sona,⁵ aunque en un estudio reciente en el que incluyeron las alucinaciones simples como parte del síndrome de Charles Bonnet, se menciona que la imagen más comúnmente vista es la de animales, seguida de luces brillantes elementales, personas extrañas, flores y, cuando existía más de un objeto visto, se mantenía ese orden de presentación con excepción de que los extraños eran más comunes que las luces brillantes.⁶ Las alucinaciones pueden ser muy variadas, desde luces simples⁶ hasta escenas completas.⁷ Se han descrito caras sin cuerpo, imágenes vívidas de animales y plantas, formas geométricas sutiles, imágenes miniatura, de tamaño normal o gigantes.⁸ Se han descrito también personas conocidas, ya sea aún con vida o bien, fallecidos.⁵

La localización de las alucinaciones es referida en el medio externo⁸ y la mayoría las describen como muy nítidas,⁸ aunque existen autores que han encontrado a más pacientes que las describen como borrosas.⁷ Se han descrito imágenes estáticas, con movimiento en bloque y con movimiento interno.^{8,9}

Los criterios de Gold y Rabins exigen que las imágenes sean estereotipadas, aunque existen varios autores que difieren, encontrando pacientes que describen imágenes diferentes entre sí e incluso en un mismo paciente, en momentos diferentes.^{6,8-10}

Factores desencadenantes y atenuantes

Se describe que típicamente las imágenes se presentan espontáneamente sin el control del sujeto, aunque varios pacientes identifican factores que promueven la aparición de las mismas, tales como situaciones generales de reducción del estado de alerta, cansancio, estrés, bajos niveles de iluminación y luz brillante.⁸ Así mismo, se han descrito acciones que tienden a hacer desaparecer las alucinaciones: cerrar los ojos, realizar sacadas oculares, mirar las imágenes directamente, intentar acercarse y conversar con ellas.⁸ El cerrar los ojos ha sido descrito como un factor capaz tanto de desencadenar como eliminar las imágenes.⁸

Alucinaciones en otras modalidades sensoriales

La mayoría de los autores hace la observación de que las alucinaciones no se acompañan de sonido ni de otro tipo de alucinaciones.⁸ Sin embargo, se han descrito alucinaciones auditivas en relación con alucinaciones visuales complejas.^{11,12}

Reacción emocional de los pacientes

Las alucinaciones pueden desencadenar reacciones emocionales neutras, positivas o negativas,⁶ siendo las descripciones de estas emociones muy variadas (miedo, ansiedad, paranoia leve, desesperación, enojo...)⁸

Insight

Es globalmente conocido que la principal característica de este síndrome es que las personas que lo padecen son conscientes de que las imágenes que perciben no son reales.^{4,6,8,9}

Sin embargo, varios autores coinciden en que esta característica es variable de un paciente a otro,⁸ y cuestionable en algunos momentos, tomándoles a algunos pacientes más de un evento para darse cuenta de la irrealidad de las imágenes percibidas⁸ e incluso puede variar de un momento a otro en un mismo paciente.⁸

Curso clínico

Las alucinaciones se pueden presentar después de la pérdida visual con un periodo de latencia muy variable, desde horas o días⁸ hasta años después.⁶ De hecho, en el estudio de Gilmour et al. se encontró que la probabilidad de presentar el síndrome era 24% más alta si el diagnóstico de patología ocular tenía más de cinco años.⁶

Se han descrito cursos episódicos, periódicos y continuos.⁸ y que las alucinaciones tienden a desaparecer cuando mejora la agudeza visual o cuando empeora significativamente.⁸

La desaparición de las alucinaciones es variable de paciente a paciente. Un estudio de seguimiento en un centro oftalmológico observó a 152 pacientes en una primera ocasión y, posteriormente, un año después, encontrando que 15 pacientes (28%) de la muestra que había reportado tener alucinaciones al inicio del estudio no las presentaba ya, sin embargo 23 de los 98 pacientes restantes (24%) que no las presentaban inicialmente, las presentaron al final del estudio.¹³ Otro estudio de 33 pacientes seguidos durante un año, encontró que 10 (30%) ya no presentaba alucinaciones, en siete (21%) había disminuido su frecuencia, en ocho (24%) había aumentado la frecuencia y en ocho (24%) permanecían igual.¹⁴

Agudeza visual

En su descripción del síndrome, De Morsier pensaba que la pobre agudeza visual era solamente una característica presente en varios de los pacientes y no una característica necesaria para la presentación de éste.¹⁵ El estudio posterior de la patología hacía pensar que De Morsier estaba equivocado en este aspecto, y que, de hecho, las imágenes se presentaban debido a la pérdida de la visión⁴ aunque en varios estudios posteriores se han encontrado pacientes que no presentan disminución de la agudeza visual⁶ y que es un fenómeno que no se presenta en sujetos que son ciegos de nacimiento.⁸ Lo que parece quedar claro es que la pérdida visual es un factor que eleva de manera muy importante el riesgo de presentar el síndrome^{6,8} y que este riesgo se eleva a partir de una agudeza visual 20/40 y hasta 20/1600,⁶ aunque el mayor riesgo se presenta entre 20/60 y 20/66⁸ y es más común en aquellos con agudeza visual entre 20/100 y 20/800, siendo dos veces más probable si la agudeza está entre 20/301 y 20/800.⁸

Así mismo, es más frecuente cuando la patología es bilateral,⁸ y algunos autores describen que las alucinaciones tienen una predilección por las áreas ciegas del campo visual;^{16,17} aunque hay otros que no encontraron relación entre el escotoma y las imágenes alucinadas.¹⁸

Factores de riesgo

Se han propuesto varios factores asociados con el síndrome de Charles Bonnet. Éstos incluyen el aislamiento social,¹⁹⁻²¹ la timidez y, en general, una calidad deficiente en los contactos sociales,¹⁹ la enfermedad cerebro-vascular,²¹ el cansancio y los trastornos del estado de alerta, el estrés, la sugestión,⁸ el nivel de visión, la iluminación y la hora del día.⁶ Cabe destacar que el estudio de Gilmour et al.⁶ no encontró que la edad, el vivir solo, ni la viudez fueran factores de riesgo. En ese mismo estudio tampoco encontraron una correlación con el *Mini-Mental Status Examination* (MMSE), el uso de fármacos oftalmológicos, el consumo de alcohol o tabaco, ni con el número de tratamientos con láser o fotodinámicos. Otras comorbilidades frecuentemente encontradas en este síndrome son el deterioro cognitivo y la depresión.

Existen autores que piensan que debe de descartarse deterioro cognitivo para poder realizar este diagnóstico y en sus series de casos realizan un MMSE para excluir a los pacientes que no pasen dicha prueba,⁶ sin embargo existen varias descripciones de pacientes con deterioro cognitivo que presentan este fenómeno, e incluso existen autores que piensan que pueda tratarse de un estado predemencial,^{22,23} aunque ya se ha hecho un estudio comparando el MMSE de pacientes con y sin alucinaciones y se ha descartado tal asociación, además de que a un año de seguimiento no se vio mayor deterioro en la puntuación del MMSE con respecto al grupo control.²⁴ Se ha propuesto incluso el término de "Charles Bonnet plus" para aquellos casos que se presentan con deterioro cognitivo, aunque actualmente este término no se considera útil ya que en la edad en la que es más prevalente este síndrome también es frecuente la presencia de deterioro cognitivo, y por lo tanto coinciden ambos diagnósticos.⁸

La depresión ha sido un hallazgo importante en varios artículos que tratan acerca de este tema.^{7,8,10,14,21,25,26} Jackson et al.¹⁴ encontraron una prevalencia del 33%.

Algo notable, que incluso ha llevado a pensar que este síndrome es exclusivo de los ancianos⁴ y se ha encontrado que es independiente de la edad^{6,8} es su alta prevalencia en mayores de 60 años,^{6,8,14,27} lo que se piensa está asociado con el aumento en la incidencia de pérdida visual profunda súbita en este grupo de edad.²⁸ Ahora bien, otros autores consideran que este síndrome no es exclusivo de los pacientes ancianos, ya que incluso en niños se han encontrado fenómenos similares.²⁸ Otro hallazgo reportado frecuentemente es la mayor frecuencia en mujeres^{8,11,27,29-31} aunque hay quienes no encuentran diferencias de género⁸ y, originalmente, De Morsier reportó mayor frecuencia en hombres.¹⁵

Criterios diagnósticos

En 1873, Naville propuso seis criterios para reconocer las alucinaciones compatibles con la razón:⁴

1. ocurre en un sensorio claro y no engañan al sujeto,

2. ocurren en combinación con percepciones normales,
3. son exclusivamente visuales,
4. no se acompañan de sensaciones extrañas,
5. aparecen y desaparecen sin causa aparente,
6. son divertidas más que preocupantes para el sujeto.

En 1989, Gold y Rabins²⁹ propusieron los siguientes criterios diagnósticos específicamente para el síndrome de Charles Bonnet:

- Presencia de alucinaciones visuales formadas, complejas, persistentes o repetitivas, y estereotipadas;
- *Insight* preservado de manera total o parcial sobre las alucinaciones;
- Ausencia de alucinaciones en otras modalidades sensoriales;
- Ausencia de ideación delirante.

Posteriormente, Teunisse, en 1995, propuso otros criterios sobre los cuales ha basado sus investigaciones en el tema:²⁷

1. Presencia de alucinaciones formadas y complejas;
2. Las alucinaciones son persistentes o repetitivas:
 - a. al menos una alucinación visual compleja en las últimas cuatro semanas,
 - b. Un período entre la primera y la última alucinación menor de cuatro semanas;
3. *Insight* parcial o completo sobre la naturaleza irreal de las alucinaciones;
4. Ausencia de alucinaciones en otra modalidad sensorial;
5. Ausencia de delirios.

En este tema existen aún varias controversias: si debe reservarse el nombre para la patología ocular,¹⁵ si debe reservarse para los ancianos,⁴ si la presencia de otro tipo de alucinaciones excluye el diagnóstico en todos los casos,¹² si el *insight* debe estar preservado,⁸ si las alucinaciones son o no persistentes,¹³ incluso hay autores que mencionan que puede presentarse aun con visión normal.^{6,15} De esta manera, todos los criterios han sido puestos en duda. Con todas estas controversias, resulta, como menciona Germán Berrios en su artículo,⁴ de poco interés el utilizar un epónimo para referirse a todos los estados alucinatorios, resultando mucho más informativo el describir el fenómeno en sí sobre todo si no existen criterios diagnósticos universalmente aceptados. Por lo anterior, parece conveniente describir otros estados alucinatorios con *insight* conservado como posteriormente exponemos.

Tratamientos empleados en el síndrome de Charles Bonnet

La principal intervención descrita para este síndrome consiste en proporcionar al paciente un proceso psicoeducativo explicándole que el fenómeno alucinatorio que presenta no forma parte de una enfermedad mental ni quiere decir que está "perdiendo la razón o la cordura" (temor frecuentemen-

Cuadro 1. Fármacos empleados en el síndrome de Charles Bonnet y respuesta obtenida

Fármaco	Respuesta obtenida	Nivel de evidencia	Referencia
Anticonvulsivantes			
Gabapentina	Remisión de las alucinaciones a los dos días de iniciado el tratamiento con 300mg/d y libre de alucinaciones a 3 meses de seguimiento.	Reporte de caso	(Paulig, Mentrup 2001)
Valproato	Remisión de las alucinaciones tras inicio de carbamacepina (no se especifica tiempo). Se retiró carbamacepina por efectos adversos y volvieron las alucinaciones. Al ser tratadas con valproato, desaparecieron nuevamente. Tratamiento con valproato a 300mg/d disminuyó "significativamente las alucinaciones" y el incremento a 1500mg/d "casi las hizo desaparecer". Además, se acompañó de disminución de hipermetabolismo encontrado en el tálamo izquierdo y área temporal inferior antes del tratamiento.	Reporte de casos	(Hori et al. 2000; Jang et al. 2011; Segers 2009)
Levetiracetam	No disminuyó alucinaciones, incluso las aumentó, con una dosis de 500mg/día.	Reporte de caso	(Segers 2009)
Clonazepam	Sin respuesta con una combinación de 0.25mg/d de triazolam, 50mg/d de tioprida y 100mg/d de pentoxifilina. Posteriormente inicio de carbamacepina hasta 200mg/d con respuesta parcial, y mejoría total con combinación carbamacepina 100mg/d y clonazepam 0.5mg/d. Se intentó dar monoterapia primero con carbamacepina y luego con clonazepam, y sólo la combinación demostró ser efectiva.	Reporte de caso	(Terao 1998)
Carbamacepina	Desaparición de las alucinaciones tras inicio de carbamacepina 100mg cada 12h (no se especifica tiempo). Se retiró carbamacepina por efectos adversos y volvieron las alucinaciones.	Reporte de caso	(Segers 2009)
Antagonistas 5HT3			
Cisaprida	Mejoría a la primera semana de tratamiento con cisaprida 40mg/d (sólo nocturnas, de corta duración y menor nitidez) y desaparición a los 3 meses de tratamiento en primer caso. Mejoría en el primer mes (disminución marcada en la frecuencia e intensidad de las alucinaciones) de tratamiento con cisaprida 30mg/d y desaparición a los 2 meses de tratamiento.	Reporte de 2 casos	(Ranen, Pasternak, Rovner 1999)
Antipsicóticos			
Haloperidol	Disminución de la frecuencia de las alucinaciones a las 2 semanas de tratamiento con 0.5mg cada 12h.	Reporte de caso	(Chen et al. 1996)
Olanzapina	Desaparición total de las alucinaciones tras 7 días de tratamiento con 10mg/d. Posteriormente reducida hasta 2.5mg/d continuando con respuesta a 1 año de seguimiento. Disminución de la intensidad de las alucinaciones tras tratamiento con 5mg/d. Desaparición de las alucinaciones a las 48h de tratamiento con 2.5mg/d*	Reporte de caso	(Coletti Moja et al. 2005), (Cumurcu, Elbozan 2005), (Mocellin 2006)
Risperidona	Disminución de frecuencia de las alucinaciones con 1mg cada 12h. Disminución de la frecuencia de las alucinaciones tras 1 semana de tratamiento con 1mg/d de risperidona y desaparición a las 2 semanas de tratamiento. Mejoría parcial con 4mg/d pero con mal apego por parte del paciente por lo que se cambió a tratamiento con cisaprida. Sin respuesta en un caso.	Reporte de casos	(Howard, Meehan, Powell 1994), (Maeda et al. 2003), (Ranen, Pasternak, Rovner 1999), (Cammaroto et al. 2009)
Tioridazina	Sin mejoría tras 7 días de tratamiento con 25mg cada 12h.	Reporte de caso	(Howard, Meehan, Powell 1994)
Melperona	Reporte de 3 casos. Primer caso lofepramina a dosis bajas más melperona a 67.5mg/d las alucinaciones remitieron "rápidamente" por completo y no regresaron en cita subsecuente. No se especifica tiempo. Caso 2, desaparición paulatina hasta la totalidad en 1 semana con melperona 25mg/d. Caso 3 inicio con promazina sin respuesta, cambio a 100mg/d de melperona con una mejoría "clara y persistente".	Reporte de 3 casos	(Batra, Bartels, Wormstall 1997)
Antidepresivos			
Venlafaxina	Remisión de las alucinaciones a los 4 días de tratamiento con 75mg/d.	Reporte de caso	(Lang et al. 2007)
Citalopram	La remisión obtenida con venlafaxina se mantuvo a pesar de cambiar a citalopram 20mg/d (debido a incremento en la tensión arterial con venlafaxina).	Reporte de caso	(Lang et al. 2007)
Mirtazapina	Remisión de las alucinaciones tras 3 días de tratamiento con 7.5mg/d.	Reporte de caso	(Siddiqui, Ramaswamy, Petty 2004)
Inhibidores de la acetilcolinesterasa			
Donepezilo	Disminución de las alucinaciones en un ojo y al aumentar la dosis a 5mg/d disminución en ambos ojos.	Reporte de caso	(Ukai et al. 2004)

* Este caso es reportado como Alucinosis Peduncular por los autores, sin embargo, como se discute en esta revisión, podría ser también catalogado como síndrome de Charles Bonnet.

te reportado por los pacientes), sino más bien que se trata de un fenómeno con una causa neurológica.^{6,8,13,14,24,27,32,33}

Existen varios reportes de que el mejorar la capacidad visual mejora las alucinaciones,⁸ aunque es obvio que esto sólo es posible en algunos casos.

Se han reportado técnicas psicoterapéuticas, como aquellas utilizadas en el síndrome de miembro fantasma, con cierta mejoría.⁷

No existe a la fecha un tratamiento farmacológico universal para este padecimiento. Es necesario subrayar que la investigación de los tratamientos se ve aún más complicada por el hecho de que en algunos pacientes estas alucinaciones desaparecen sin ninguna intervención.^{13,14} Además, no todos los pacientes reaccionan con malestar emocional frente a sus alucinaciones, por lo que una intervención no siempre es recomendable.⁸ Algunos autores sugieren que el tratar los factores que tornan a las alucinaciones desagradables tales como la ansiedad, pueden mejorar la naturaleza de éstas y tornarlas placenteras a pesar de no eliminarlas.³⁴ Sin embargo, si las alucinaciones son frecuentes, no desaparecen, son ansiogénicas o alteran la calidad de vida del paciente, se necesita de una terapia efectiva.^{8,35}

A continuación presentamos una síntesis de las terapias farmacológicas que a nuestro conocimiento se han reportado en la bibliografía médica^{12,35-49} (cuadro 1).

OTROS FENÓMENOS CON ALUCINACIONES VISUALES E *INSIGHT* CONSERVADO: EL FENÓMENO DE LA ALUCINOSIS PEDUNCULAR

En el siglo XX, Jacques-Jean Lhermitte describió el caso de una mujer que había sufrido infartos en el puente y mesencéfalo, y posteriormente podía ver personas extrañas, llenas de color y grupos de niños, en el ocazo.⁵⁰ Posteriormente Van Bogaert le daría el nombre de "alucinosis peduncular".⁵⁰

Existen ahora numerosos reportes de esta patología, algunos asociados a los pedúnculos cerebrales como fue pri-

mariaamente descrito, y en otros asociados a distintas afecciones del tallo cerebral, los tálamos, la vía visual, el cerebelo y aun la vía visual en distintas secciones.⁵⁰ Aunque estos pacientes pueden tener defectos visuales, no es necesario que lo tengan para que se presente el fenómeno.⁵¹ En esta patología también se observan imágenes visuales llamativas, similares a las del síndrome de Charles Bonnet y a la de los estados hipnagógicos con *insight* preservado y alerta⁸ (cuadro 2).

TERORÍAS PROPUESTAS ACERCA DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Privación sensorial: visión fantasma

Las alucinaciones visuales asociadas a pérdida de la visión han sido conceptualizadas como visión fantasma debida a la desaferentación y comparadas con el síndrome del miembro fantasma.⁸ Cuando la corteza visual es privada de *inputs* aferentes normales, puede exhibir actividad espontánea independiente resultando en imaginería consciente, una hipótesis sostenida por el hecho de que las alucinaciones pueden ser eliminadas por estimulación visual normal o excesiva.^{8,52} Además, esta teoría está también parcialmente sustentada en estudios de neuroimagen funcional: en un estudio de resonancia magnética funcional, en cuatro pacientes con síndrome de Charles Bonnet se reveló que las alucinaciones activas estaban asociadas con actividad espontánea independiente en el lóbulo occipital ventral.⁵³ El contenido de las alucinaciones estaba relacionado con activación en regiones específicas que se correlacionan con la función especializada conocida de esa área de la corteza visual.

Papel del equilibrio serotonina/acetilcolina

En su artículo *Neuropsychiatry of complex visual hallucinations*,⁴³ Mocellin et al., explican la relevancia que tienen los centros colinérgicos excitatorios (núcleos parabraquial y parabige-

Cuadro 2. Comparación entre Alucinosis Peduncular y síndrome de Charles Bonnet, modificado de Mocellin, Walterfang y Velakoulis⁴⁵

Aspecto clínico	Alucinosis peduncular	Síndrome de Charles Bonnet
Predominio sensorial	Perceptos predominantemente visuales	Perceptos predominantemente visual
Atributos de la experiencia visual	Perceptos vívidos, bien formados y coloreados	Perceptos vívidos, bien formados y coloreados
Alucinaciones liliputienses	Pueden estar presentes	Pueden estar presentes
Movimiento de las figuras alucinadas	Variable	Suele estar presente
Esteriotipia de las alucinaciones	Variable	Suelen ser imágenes no estereotipadas
Predominio de horario	Predominan en la noche	Predominan en la noche
Sensorio	Generalmente claro	Generalmente claro
Patología ocular	Puede estar presente	Generalmente está presente
Patología del Sistema Nervioso Central	Generalmente está presente	Puede estar presente
Grupo etéreo	Puede ocurrir en todas las edades	Generalmente ocurre en sujetos ancianos
<i>Insight</i>	Generalmente está conservado; aunque algunas veces hay conducta alucinatoria	Generalmente está conservado; aunque algunas veces hay conducta alucinatoria

9. Teunisse R. Visual hallucinations in psychologically normal people: Charles Bonnet's syndrome. *Lancet* 1996;347(9004):794-797.
10. Teunisse RJ, Zitman FG, Raes D. Clinical evaluation of 14 patients with the Charles Bonnet syndrome (isolated visual hallucinations). *Compr Psychiatry* 1994;35(1):70-75.
11. O'Reilly R, Chamberlaine C. Charles Bonnet syndrome: incidence and demographic and clinical features. *Can J Psychiatry* 1996;41(4):259-260.
12. Hori H, Terao T, Nakamura J. Charles Bonnet syndrome with auditory hallucinations: a diagnostic dilemma. *Psychopathology* 2001;34(3):164-166.
13. Jackson ML, Bassett KL. The natural history of the Charles Bonnet Syndrome. Do the hallucinations go away? *Eye (Lond)* 2010;24(7):1303-1304.
14. Jackson M, Bassett K, Nirmalan P. Charles Bonnet hallucinations: Natural history and risk factors. *Int Congr Ser* 2005;1282:592-595.
15. De Morsier G. Le syndrome de Charles Bonnet: hallucinations visuelles des vieillards sans déficience mentale. *Ann Med Psychol (Paris)* 1967;125:677-702.
16. Lance JW. Simple formed hallucinations confined to the area of a specific visual field defect. *Brain A J Neurol* 1976;99(4):719-734.
17. Kolmel H. Complex visual hallucinations in the hemianoptic field. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:29-38.
18. Weinberger L, Grant F. Visual hallucinations and their neuro-optical correlates. *Arch Ophthalmol* 1940;23:166-199.
19. Teunisse RJ, Cruysberg JR, Hoefnagels WH, et al. Social and psychological characteristics of elderly visually handicapped patients with the Charles Bonnet Syndrome. *Compr Psychiatry* 1999;40(4):315-319.
20. Holroyd S, Rabins P V, Finkelstein D, Lavriha M. Visual hallucinations in patients from an ophthalmology clinic and medical clinic population. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(5):273-276.
21. Holroyd S, Rabins P V, Finkelstein D et al. Visual hallucinations in patients with macular degeneration. *Am J Psychiatry* 1992;149(12):1701-1706.
22. Terao T, Collinson S. Charles Bonnet syndrome and dementia. *Lancet* 2000;355(9221):2168.
23. Pliskin NH, Kiolbasa TA, Towle VL et al. Charles Bonnet syndrome: an early marker for dementia? *J Am Geriatr Soc* 1996;44(9):1055-1061.
24. Teunisse RJ, Cruysberg JR, Hoefnagels WH et al. Risk indicators for the Charles Bonnet syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(3):190-192.
25. Tan CSH, Lim VSY, Ho DYM et al. Charles Bonnet syndrome in Asian patients in a tertiary ophthalmic centre. *Br J Ophthalmol* 2004;88(10):1325-1329.
26. Kester EM. Charles Bonnet syndrome: case presentation and literature review. *Optometry* 2009;80(7):360-366.
27. Teunisse RJ, Cruysberg J, Verbeek A, Zitman FG. The Charles Bonnet syndrome: a large prospective study in The Netherlands. A study of the prevalence of the Charles Bonnet syndrome and associated factors in 500 patients attending the University Department of Ophthalmology at Nijmegen. *Br J Psychiatry* 1995;166(2):254.
28. Schwartz TL, Vahgei L. Charles Bonnet syndrome in children. *J AAPOS Off. Publ. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;2(5):310-313.
29. Gold K, Rabins P V. Isolated visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome: a review of the literature and presentation of six cases. *Compr Psychiatry* 1989;30(1):90-98.
30. Holroyd S, Currie L, Wooten G. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(6):734-738.
31. Schultz G, Melzack R. Visual hallucinations and mental state. A study of 14 Charles Bonnet syndrome hallucinators. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(10):639-643.
32. Frost EJ, Mottley JL, Edlow J. A Charles Bonnet syndrome: Three cases in the emergency department. *J Emerg Med* 2009;xx(x):1-3.
33. Teunisse RJ. Reaction on "The Charles Bonnet syndrome and dementia". *Tijdschr Psychiatr* 2009;51(7):525-526.
34. Ramírez-Bermúdez J. Breve diccionario clínico del alma. Primera edición. México: Debate; 2010.
35. Paulig M, Mentrup H. Charles Bonnet's syndrome: complete remission of complex visual hallucinations treated by gabapentin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(6):813-814.
36. Jang JW, Youn YC, Seok JW et al. Hypermetabolism in the left thalamus and right inferior temporal area on positron emission tomography-statistical parametric mapping (PET-SPM) in a patient with Charles Bonnet syndrome resolving after treatment with valproic acid. *J Clin Neurosci* 2011;18(8):1130-1132.
37. Segers K. Charles Bonnet syndrome disappearing with carbamazepine and valproic acid but not with levetiracetam. *Acta Neurol Belg* 2009;109(1):42-43.
38. Terao T. Effect of carbamazepine and clonazepam combination on Charles Bonnet syndrome: a case report. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998;453:451-453.
39. Ranen NG, Pasternak RE, Rovner BW. Cisapride in the treatment of visual hallucinations caused by vision loss: the Charles Bonnet syndrome. *J Am Assoc Geriatr Psychiatry* 1999;7(3):264-266.
40. Chen J, Gomez M, Veit S, O'Dowd M. A visual hallucinations in a blind elderly woman: Charles Bonnet syndrome, an underrecognized clinical condition. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18(6):453-455.
41. Coletti Moja M, Milano E, Gasverde S et al. Olanzapine therapy in hallucinatory visions related to Bonnet syndrome. *Neurol Sci* 2005;26(3):168-170.
42. Cumurcu T, Elbozan C. Charles Bonnet syndrome: a case presentation. *Turkish J Psychiatry* 2005;16(1):60-63.
43. Mocellin R. Neuropsychiatry of complex visual hallucinations. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40(9):742-751.
44. Howard R, Meehan O, Powell R. Successful treatment of Charles Bonnet syndrome type visual hallucinosis with low-dose risperidone. *Int J Psychiatry* 1994;9:675-678.
45. Maeda K, Shirayama Y, Nukina S et al. Charles Bonnet syndrome with visual hallucinations of childhood experience: successful treatment of 1 patient with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):1131-1132.
46. Batra A, Bartels M, Wormstall H. Therapeutic options in Charles Bonnet syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(2):129-133.
47. Lang UE, Stogowski D, Schulze D et al. Charles Bonnet Syndrome: successful treatment of visual hallucinations due to vision loss with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2007;21(5):553-555.
48. Siddiqui Z, Ramaswamy S, Petty F. Mirtazapine for Charles Bonnet syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49(11):787-788.
49. Ukai S, Yamamoto M, Tanaka M, Takeda M. Treatment of typical Charles Bonnet syndrome with donepezil. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(6):355-357.
50. Risser AH, Powell FC. Lhermitte's peduncular hallucinosis. En: 45th Annual Meeting of the American Academy of Neurology in New York, New York; 1993.
51. Kölmel HW. Peduncular hallucinations. *J Neurol* 1991;238(8):457-459.
52. Bartlett JEA. A case of organized visual hallucinations in an old man with cataract, and their relation to the phenomena of the phantom limb. *Brain A J Neurol* 1951;74(3):363-373.
53. Ffytche DH, Howard RJ, Brammer MJ et al. The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations. *Nat Neurosci* 1998;1(8):738-742.
54. Ossola M, Romani A, Tavazzi E et al. Epileptic mechanisms in Charles Bonnet syndrome. *Epilepsy Behav* 2010;18(1-2):119-122.

3. AGOMELATINE FOR BIPOLAR DEPRESSION: A CHRONOTHERAPEUTIC AGENT? CURR PSYCHOPHARMACOL 2015; 4:1-12.

Agomelatine for Bipolar Depression: a Chronotherapeutic agent?

María Yoldi-Negrete¹, Claudia Becerra-Palars^{*2}, Armando Carvajal-Lohr³, Alejandra Monserrat Rodríguez-Ramírez⁴ and María Alejandra Martín-Manzo⁵

¹CONACYT Research Fellow, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México City, México

²Affective Disorders Clinic, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México City, México

³Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México

⁴Instituto Jalisciense de Salud Mental, Zapopan, Jalisco, México

⁵Hospital de Psiquiatría y Unidad de Medicina Familiar no. 10, Instituto Mexicano del Seguro de Social, México City, México



María Yoldi-Negrete

Abstract: *Background:* Bipolar Disorder is a severe psychiatric condition, characterized by depressive and manic mood states. Depressive mood remains a problem for most patients, as this is the predominant mood state, and because the options we have for treating depression remain scarce. Therefore, the quest for new treatment options is ongoing.

Objective: We focus here on one approach in particular, regarding the known influence of factors that disrupt the circadian rhythm in the precipitation of new episodes, as well as the methods available to restore this rhythm, and a new treatment which could theoretically be particularly good for this purpose: Agomelatine. How does it work? What relation does it have to circadian timing? What do we know of its efficacy in treating bipolar depression? And finally, is it an acceptable treatment?

Method: We performed a literature review about the relation of melatonin to circadian cycles, the disruption of circadian rhythms in Bipolar Disorder, chronotherapeutics and finally on agomelatine's pharmacodynamic profile and use to treat bipolar depression.

Conclusion: Agomelatine shows two very interesting mechanisms of action, a potent overactivation of dopaminergic and noradrenergic neurons in the prefrontal cortex and the amelioration of sleep and more importantly, the amelioration of sleep structure and regulation of circadian rhythms. These may represent an effective option for the depressive phase in bipolar disorder, both as an acute treatment and as a prevention for future relapse.

Keywords: Agomelatine, melatonin, bipolar disorder, chronotherapeutics, circadian circle, rhythm, phase shift.

1. INTRODUCTION

Patients with Bipolar Disorder (BD) suffer from a chronic condition, severe enough to cause disability and impact substantially on the quality of life, situations that create a considerable economic burden with social repercussions [1]. Depression is the predominant mood state in BD, but in comparison to unipolar depression, the

treatment of BD depression is still far from suitable for all patients [2]. There are only 3 drugs currently approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of acute bipolar depression: Olanzapine/fluoxetine, Quetiapine and Lurasidone [3], compared to 10 drugs approved for the treatment of acute mania [4]. These drugs are effective in most patients, however a substantial number of patients (up to 30%) remain unresponsive and the newest Lurasidone isn't still available in many countries. Also, the side effects associated with these drugs

*Address correspondence to this author at the Calzada México-Xochimilco 101, Delegación Tlalpan, Distrito Federal CP14370, México; Tel/Fax: 01-52-41-60-53-26, E-mail: claudiapalars@yahoo.com.mx

are clinically relevant and important enough to consider stopping the medication, for example: weight gain associated with olanzapine/fluoxetine, sedation associated with quetiapine [5]. The limited options to treat BD depression has forced attention to other type of interventions, which are based on the evidence of multiple physiological changes present in depression besides monoamine neurotransmission.

Almost all mood disorders have alterations in biological rhythms, presenting mainly with symptomatology affecting sleep/wake cycles, appetite, and daily routine [6,7]. There is a strong connection between disruption in circadian rhythms and the main symptoms of affective disorders, such as affections of sleep onset, maintenance and awakening, peaks of energy, mood, alertness and fatigue [8,9]. Circadian rhythms of biological functions such as body temperature, plasma cortisol, norepinephrine, thyroid stimulating hormone, blood pressure, pulse, and melatonin are commonly affected in depressed and bipolar patients, characteristics that tend to return to normal upon treatment and recovery.

Some other clinical features support the importance of circadian rhythm in the pathophysiology of affective disorders since external stimuli, such as duration of sunlight depending on the season of the year affect the clinical presentation, as exposure to light is a major zeitgeber (external cue that functions to entrain biological rhythms)[10]. Therefore, patients with affective disorders are known to have a greater risk of having an affective episode in certain seasons of the year, for instance bipolar patients are more likely to present depressive symptoms in the winter and manic symptoms in the summer. Also in many bipolar patients, manic or depressive episodes are stimulated by disruptions in their sleep/wake cycle [6,11]. These individuals may have a molecular clock that is unable to properly adapt to changes in the environment, which can underlie the precipitation of these episodes [6,10]. Often, dramatic mood stabilizing effects in bipolar patients can be obtained through strict regulation of the sleep/wake cycle [6,12]. Given this information, it is evident that the circadian system represents a most attractive site to look for etiology and treatment options for affective disorders [9].

Chronotherapeutics refers to the manipulation of environmental stimuli with the intention of modifying circadian rhythm organization for the treatment of certain conditions affected by biological rhythms. This can be achieved by influencing the sleep-wake cycle through sleep deprivation (SD), sleep phase advance (SPA), or by controlling exposure to light and dark [13]. In order to achieve circadian rhythm synchronization, both non-pharmacological and pharmacological interventions can be used. Agomelatine, nowadays is the only available MT1/MT2 melatonergic receptor agonist and 5-HT_{2C} antagonist, shown to induce resynchronization of circadian rhythms and antidepressant action in humans [14]. Based on its unique mechanism, agomelatine could be an innovative option for the treatment of bipolar depression.

2. CIRCADIAN RHYTHMS: MELATONIN'S INFLUENCE AND CIRCADIAN AND MELATONIN DISTURBANCES IN BIPOLAR DISORDER

2.1. Melatonin's Influence on the Circadian Rhythm

Melatonin is synthesized by pinealocytes in the pineal gland, which is later released into the cerebrospinal fluid and the circulation [15-19]. Melatonin is synthesized from L-tryptophan (an essential aminoacid). The rate of formation of melatonin depends on the activity of two enzymes: N-acetyltransferase (AANAT) and tryptophan hydroxylase (TPH) [20-22]. In the pineal gland and retina, the expression of TPH mRNA and/or TPH activity fluctuates in a clock-driven circadian rhythm with high values during the night [22-27] exposure to light during the night causes a rapid reduction in nocturnal activity of this enzyme [22,27,28] AANAT is a key regulatory enzyme in the melatonin biosynthetic pathways; due to its important role in melatonin biosynthesis, AANAT has been named "the melatonin rhythm enzyme" [19,22,29,30].

Light, the dominant environmental factor, suppresses the activity of the melatonin-generating system both in the pineal gland and the retina [22,31-33] The exposure to light at night decreases AANAT activity, melatonin and aMT6s; also, timed pulses of light reset the circadian oscillator

that generates the melatonin/AANAT activity rhythm on a phase-dependent manner [34-47].

Melatonin receptors (MT1, MT2 and MT3) belong to a superfamily of G protein-coupled receptors (GPCR) except for MT3 [22,48-53]. MT1 receptors are widely localized in the hypothalamus; its mRNA has also been demonstrated in the cerebral cortex, thalamus, hippocampus, cerebellum, cornea and retina. MT2 receptors are expressed in retina, hippocampus, Suprachiasmatic Nucleus (SCN), and cerebellum [22,48,54,55]

The most notable role of melatonin is to provide with information about day length to bodily functions that vary with season, such as reproduction, appetite, body weight and sleep. Melatonin secretion is related to the length of the night, a longer night being associated with a longer duration of secretion [22]. The duration of melatonin's secretion can induce a given seasonal response, being just as potent as photoperiod, and the exact response to a certain melatonin duration will depend on the species. Melatonin thus acts as a seasonal zeitgeber [22]. Manipulation of the photoperiod and melatonin administration to simulate short days is in fact used to induce changes in coat (and obtaining winter coat), in animals such as mink, arctic foxes and cashmere goats [15,22,56].

Although the exact mechanism by which melatonin induces this changes hasn't been fully elucidated, however there is evidence for action through MT1 receptors [22,57].

In mammals there is substantial evidence that melatonin can give indications to the circadian system about the time of the day. The most direct link between melatonin and the circadian system rests upon experiments on the SCN: *In vitro*, melatonin acutely inhibits neuronal firing in the mammalian SCN [22,58-61] mediated through stimulation of MT1 melatonin receptors [22,62,63]

2.2. Disturbances of Melatonin and Circadian Rhythmicity in Bipolar Disorder (BD)

Abnormal circadian rhythmic activity has been extensively studied in BD [64], with reported alterations during affective episodes and euthymic phases [65]. In the latter case, advances in cycle phase have been found; this shortening of

circadian period usually precedes a manic or hypomanic episode [66]. Based on information such as the former, the hypothesis of the phase advance of the circadian cycles in bipolar patients was proposed. This theory considers two sets of circadian rhythms that may be altered: a metabolic and a sleep/wake cycle evoked response [67].

The metabolic rhythm can be evaluated through body temperature, cortisol and melatonin levels [67]. In the case of melatonin, bipolar subjects have changes in the levels and phases of secretion [67,68]. BD patients had lower secretion of nocturnal melatonin compared to controls [69,70], which suggest abnormal amplitude and periodicity of melatonin secretion [71].

Also, changes of this hormone were found in different phases of the disease [64]. In euthymic patients a delayed melatonin's peak was reported [72]. In mania, one study reported that melatonin levels are increased and have an advance of the night peak [67,68]. BD depression compared to unipolar depression reported lower levels and later onset of melatonin secretion [73]. Based on this information two different lines of thinking are available: some studies argue that melatonin's variations are characteristics of the stages of the disease [67,68] and some others consider it as an inherent disease feature, stage aside [70].

Melatonin is related to another trait of mood disorders, which is hypersensitivity to light [74,75]. After exposing these patients to a light source during the night, it is noted a greater suppression of melatonin synthesis than in healthy subjects [74]. Lithium carbonate and sodium valproate reduce this suppression [76,77], suggesting a chronobiological action of these medications [64].

3. USING CHRONOTHERAPEUTICS FOR THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

Chronotherapeutics or light and wake therapy is altering an individuals' sleeping and waking times and resetting his or her biological clock. It is useful in both unipolar and bipolar depression, the latter being associated with extremely low success rates to treatment with antidepressant drugs [13, 78]. There are three well known techniques in chronotherapeutics: sleep deprivation, light therapy, and sleep phase advance.

3.1. Sleep Deprivation

This technique consists on a total night sleep, extending the daytime wakefulness into the night, and lasts about 36 hours, until the late afternoon of the next day. It can also be limited to the second half of the night and the following day. The improvement in mood is observable during the prolonged wake and in the presence of light, with a remarkably fast result [13,79-81]. However, maintaining the response is the difficult part, and response persists over 24 hrs only 5% of patients, in the absence of combined treatments [13]. But when combined with light therapy or pharmacological treatment with lithium, the response is maintained around 9 months in 60% of bipolar patients [82]. One of the main concerns regarding the use of this technique, is the risk of induced mania after sleep deprivation, however, the risk of switching is around 6%, which is comparable to that of placebo [83].

3.2. Light Therapy

Light therapy (LT) as a treatment for depression started in the 1980s. It is closely related to the study of seasonal affective disorder, as Rosenthal *et al.* described a series of patients with histories of recurrent depressions that developed in the fall or winter and naturally remitted during the succeeding spring or summer, including preliminary findings indicating that bright artificial light administered to extend the photoperiod was effective in the treatment of this condition [84,85].

This therapy consists on extending the photoperiod by exposing the individual to bright light. The time of day, the lux parameters and duration of exposure can vary, depending on the diagnosis (unipolar depression, bipolar depression, seasonal affective disorder) and some individual parameters such as the score on the Morningness-Eveningness Questionnaire, which helps define the individual optimal timing of LT [13]. For example, for seasonal affective disorder, a minimum of 4 days of a least 3,000 lux-hours (e.g., 1,500 lux for 2 hours or 3,000 lux for 1 hour) is described as effective [84].

Intensities as low as 300 to 500 lux seem to be effective in bipolar patients [13,86,87]: a finding in agreement with the proposed supersensitivity of the biological clock to the effects of light as a possible trait marker for bipolar disorder [13,74].

3.3. Sleep Phase Advance

Sleep phase advance and its function in the treatment of depression was first described in 1979[13,88]. It consists in going to bed and waking up 5 hours earlier, and it leads to an improvement of mood in bipolar and unipolar depression. If combined with sleep deprivation, sleep phase advance is able to sustain its effects and prevent relapses. As described by Berger *et al.*, the technique is as follows: after total sleep deprivation, the patients start a sleep schedule from 5:00 p.m. to 12:00 midnight, which then is shifted back by 1 hour each day until a sleep time of 11:00 p.m. to 6:00 a.m. is reached. The rapid amelioration of mood observed with total sleep deprivation can be preserved with a succeeding phase shift of the sleep period one week after sleep deprivation. It was seen that its effect was independent of the use of antidepressants [13,89].

Sleep phase advanced is sustained as well by antidepressant drugs and can be combined in the “triple chronotherapeutics”: sleep deprivation followed by sleep phase advance and combined with morning light therapy, given as adjunctive treatment to lithium and antidepressants [13,90,91].

Following this circadian rhythm synchronization approach, pharmacological phase-shifting agents represent another innovative approach to treating bipolar depression whose goal is not only to restore sleep-wake patterns [9,92], but also to resynchronize the circadian system and its link with the external environment [9].

4. AGOMELATINE

4.1. Pharmacodynamics of Agomelatine

Agomelatine is a naphthalenic compound, with a structure similar to that of melatonin. It has no influence on extracellular serotonin levels and no effects on monoamine uptake, which represents a major difference with conventional antidepressants, who act primarily according to the monoamine hypothesis: a deficiency in serotonin, norepinephrine, and/or dopamine leads to depression, thus being classically aimed at increasing monoamines [93]. Agomelatine acts as a potent antagonist at the 5HT_{2C} receptor, and through potent agonism of MT₁ and MT₂ receptors [94].

4.1.1. Noradrenergic and Dopaminergic Actions

Dopaminergic and noradrenergic neurons from the locus coeruleus projecting to the prefrontal cortex are under tonic inhibition from GABA-interneurons. These neurons are in turn activated by the excitatory input of 5-HT_{2C} receptors by serotonergic neurons (Fig. 1). Thus, the blockage of 5-HT_{2C} receptors in the GABA-interneurons “shuts-down” the tonic inhibition to dopaminergic and noradrenergic neurons, hereby activating them, and promoting the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex (Fig. 2). Thus, 5-HT_{2C} antagonists are norepinephrine and dopamine disinhibitors or NDDIs [95].

Although the combination of 5-HT_{2C} antagonism with melatonergic agonist actions by agomelatine is a novel mechanism for an antidepressant, numerous agents with proven antidepressant actions are known to have 5-HT_{2C} antagonist properties, including fluoxetine, mirtazapine, trazodone, various tricyclic antidepressants (TCAs) and numerous atypical antipsychotics [90,95-98].

There is evidence supporting the fact that agomelatine’s antidepressant action is not mediated by the same mechanisms of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or TCAs: neither the acute nor chronic treatment with agomelatine changed the density of 5-HT_{1A}

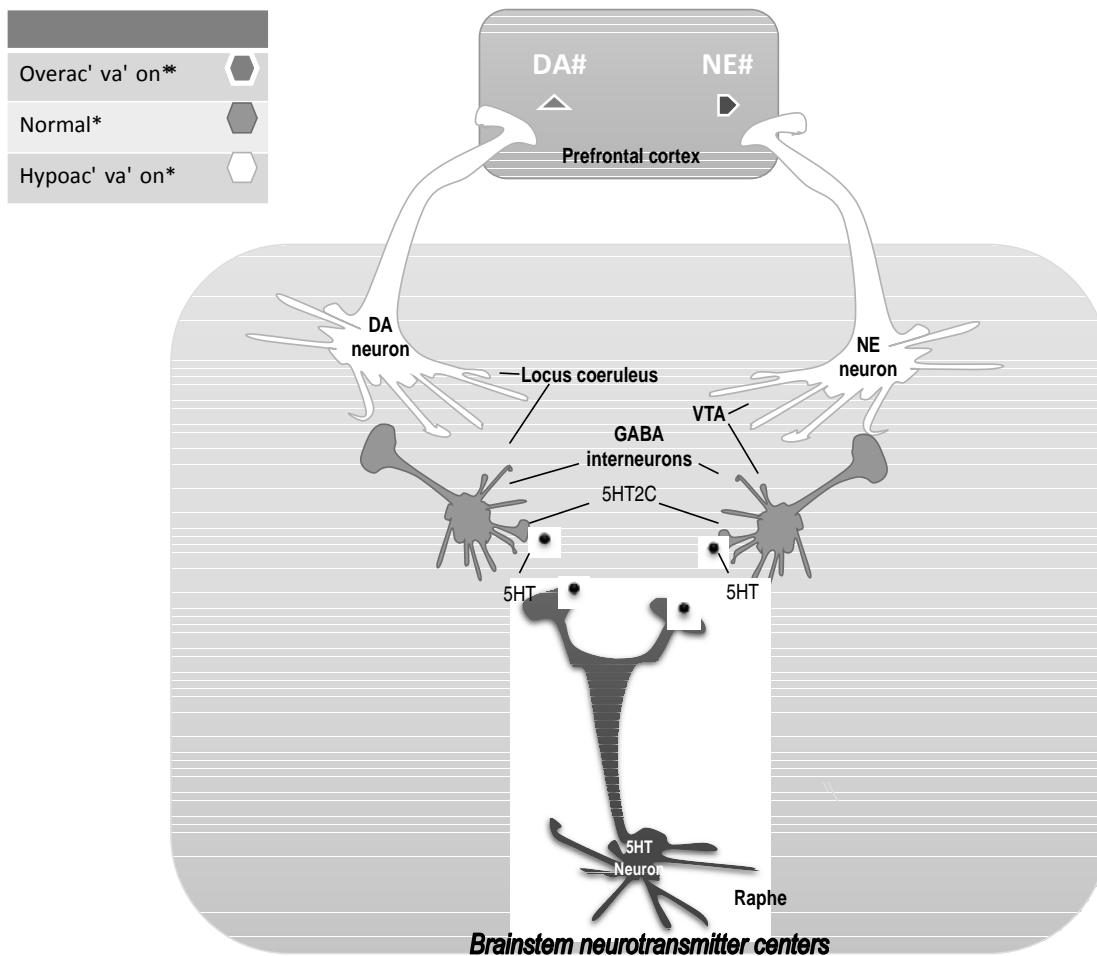


Fig. (1). Inhibition of dopaminergic and noradrenergic neurons by GABA interneurons following 5HT_{2C} receptors activation (modified from Stahl, 2007 [95]).

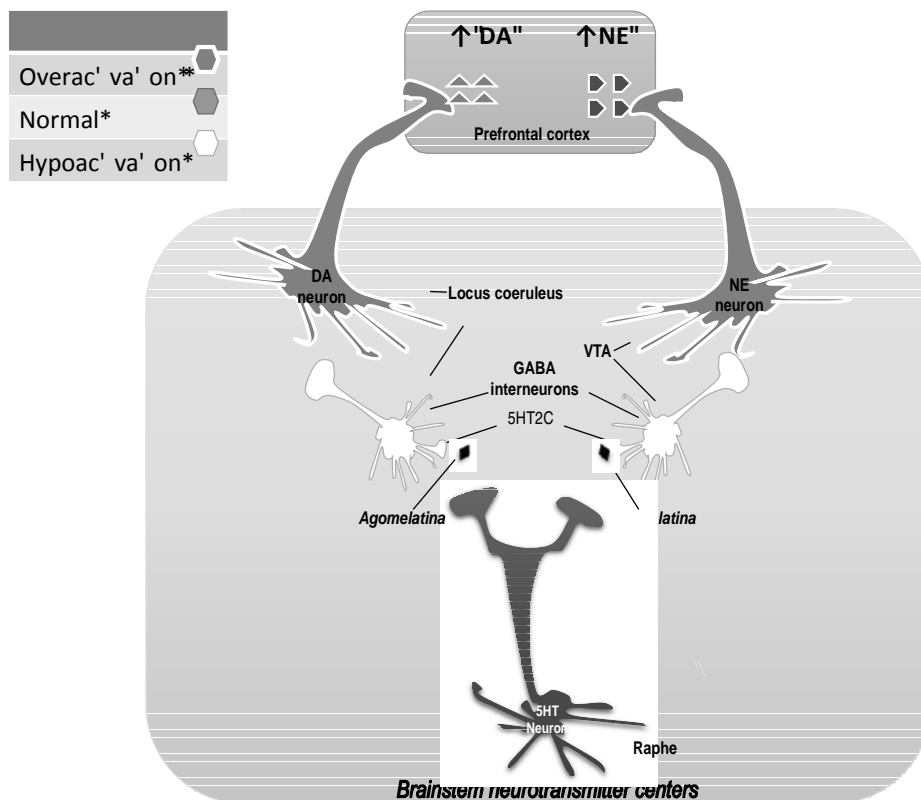


Fig. (2). Overactivation of dopaminergic and noradrenergic neurons following loss of inhibition by GABA interneuron due to blockage of 5HT2C receptors. (modified from Stahl, 2007[95]).

receptors and their coupling with G proteins in the Dorsal Raphe nucleus (DRn) and the hippocampus in rats nor in the Frontal Cortex, and the functional desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors in the DRn is considered as a core mechanism implicated in the mood restoration, observed after chronic administration of several classes of antidepressants [95,99-101].

4.1.2. Actions on Circadian Rhythms and Sleep

As we reviewed earlier, alterations and disorganization of circadian rhythms have a strong link to affective disorders, and disrupted sleep is considered a hallmark of these conditions [6-9]. The improvement of sleep disturbances and, more generally, in circadian cycles is therefore an important issue.

Agomelatine is a potent agonist of MT₁ and MT₂ receptors [95,102,103]. As reviewed earlier, the activation of these receptors plays a

fundamental role in the synchronization of circadian rhythm.

Although direct action on melatonin receptors is not known to cause antidepressant effects in humans [104], agomelatine could cause circadian phase shifts or hypnotic effects which may produce an improvement in mood. Both 5-HT_{2C} antagonism as well as melatonergic agonism could theoretically enhance sleep thus Agomelatine might be expected to cause phase advance, and 'synchronize' biological rhythms, especially in those depressed patients with phase delays in their circadian rhythms [95].

Indeed, Agomelatine is found to cause a phase advance of the circadian system, which occurs in the first day of treatment and persists over the post-treatment day, as measured by profiles of body temperature, plasma levels of Growth Hormone, Prolactin and Thyroid Stimulating Hormone [105,106].

Agomelatine has also been proven to have a regulatory effect on the sleep-wake cycle in depressed patients, with amelioration of sleep complaints, increment of the duration of deep slow-wave sleep, and regulation of sleep architecture by normalizing the distribution of slow-wave sleep through the night, and most importantly is accompanied by a favorable impact on daytime alertness [107-109].

In addition to the influence through melatonergic action, the antagonist effect on 5-HT_{2C} can also influence sleep: Agomelatine is associated with the normalization of slow-wave sleep, which is also reported in association with other 5-HT_{2C} antagonists such as trazodone and ritanserin, and is not caused by melatonergic actions [95,110,111].

Lithium, the classical drug used in the treatment of Bipolar Disorder, also influences the circadian rhythm, although through different mechanisms: Lithium has multiple effects on the mechanics of the biological clock, but it is mainly associated with phase delay. In mammals, lithium inhibits the catalytic activity of GSK3B, a circadian gene expressed in the brain, which prolongs and stabilizes circadian rhythms and delays the transcription of PER2, a core gene of the clock's machinery. In humans, lithium modifies sleep/wake cycles, REM sleep, latency to sleep and temperature [112].

4.2. Efficacy of Agomelatine for Bipolar Depression: What is the Evidence?

To the best of our knowledge, up to July 2015, only four studies have investigated the efficacy and tolerability of agomelatine in Bipolar Depression: two studies, as adjunctive treatment in Bipolar I (a first open-label study followed by a randomized controlled trial), by Calabrese and col [2] and Yatham and col [113]; an open label study with adjunctive agomelatine by Fornaro and col in patients diagnosed with Bipolar II disorder [14]; and finally a randomized controlled trial of agomelatine in depressive disorders by Lôo and col which included a small number of bipolar II patients [114].

In a preliminary open-label study that assessed the efficacy and safety of agomelatine 25mg in addition to lithium or valproate in patients with bipolar I depression, a high rate of treatment

response (81%) was obtained over a 6-week treatment period, together with good acceptability [2].

To further explore the antidepressant efficacy, Yatham and col. Studied patients who were currently depressed, despite taking lithium or valproate for at least 6 weeks, were randomized to treatment with agomelatine (n=172) or placebo (n=172) for 8 weeks of acute therapy with 25mg/day (in some patients up to 50mg/day) and 44 weeks of continuation therapy. They found no significant differences in improvement of depressive symptoms between the two groups either at 8 weeks or 52 weeks on the primary efficacy measure of change in Montgomery-Asberg Depression Rating Scale scores from baseline to end-point. It is most important to emphasize that a major limitation found in this study was an usually high response to placebo: a 15 point improvement in the MADRS. This is obviously an important throwback, given that response to placebo in real-life settings is obviously not this impressive [113].

Fornaro *et al.* [14] evaluated agomelatine as adjunctive therapy in the treatment of acute bipolar depression in type II bipolar disorder. They enrolled 28 subjects with a severe depression according to their HAM-D score, 17 on valproate and 11 on lithium as their primary mood-stabilizer. Patients were treated for 6 weeks, with an optional extension to 30 weeks, with a fixed dose of Agomelatine 25mg/day administered with either lithium or valproate. A majority of patients treated with agomelatine and valproate (70.6%, 12 of 17 patients) and with agomelatine and lithium (54.5%, 6 of 11 patients) had a clinical response, defined as a reduction in 50% or more in severity from the baseline HAM-D score. The response was seen as early as week 2 (in 25% of patients). At the end of the extension period, 82.4% (14 of 17) of the valproate treated and 90.9% (10 of 11) of the lithium treated subjects had a clinical response. Three patients presented hypomania, one patient presented mania, during the study and therefore left the study [14,115].

The fourth study, carried-out by Lôo *et al.* [114] searched to determine the differences in dosages of agomelatine, using paroxetine as comparator and placebo as control. It was a multicenter multinational randomized study. It enrolled patients with major depressive disorder as

well as bipolar disorder in a depressive episode, according to DSM-IV criteria. To exclude patients who show a rapid placebo response, patients received placebo for 1 week before inclusion in the study, and those with a 20% reduction in the Hamilton Depression scale score were not included. The total number of bipolar II patients included was 13 (1 in the Agomelatine 1mg/day group, 2 in the agomelatine 5mg/day group, 4 in the agomelatine 25mg/day group and 4 in the placebo group). Concomitant treatment with other psychotropic drugs was not allowed with the exception of benzodiazepines at restricted doses. They found that only the dose of 25mg/day was effective, with superiority to placebo as early as two weeks. They report a 61.5% response in patients allocated to this dose. They mention no separate analysis of bipolar II patients. In terms of safety and acceptability, 56.5% of patients reported at least one adverse event. Most of these were of mild or moderate severity, but no significant difference between agomelatine 25mg and placebo was observed for any adverse event. Relevant to Bipolar Disorder, they report two manic switches, one on agomelatine 5mg, after 46 days of treatment, with a prior diagnosis of bipolar II disorder, and one on paroxetine, 7 days after the end of the study, with no previous diagnosis of bipolar disorder [114].

4.3. Safety and Tolerability

Most studies of agomelatine have been undertaken in patients suffering of major depressive disorder and anxiety disorders. Therefore, agomelatine's adverse effects are mostly compared to other antidepressants, and not to mood stabilizers, but there are also studies compared to placebo. Overall, Agomelatine has an excellent adverse event profile, most adverse events being comparable to placebo and inferior to other antidepressants [114,116,117]. Its cardiovascular safety is comparable to that of placebo, laboratory parameters did not show cause of concern for biological markers, no effect on sexual function has been observed [117,118].

Most treatment-emergent adverse events related to agomelatine present within the first 2 weeks of treatment and decrease over time [109]. Kennedy *et al.* published an interesting article on Agomelatine in the treatment of major depressive disorder where a detailed description of adverse

events rates is presented [117]. The safety profile of agomelatine did not differ from that of placebo, except for dizziness, including the overall incidence of severe and serious adverse EAEs that

led to treatment discontinuation. The following table is modified from their publication (Table 1).

Of special interest to Bipolar Disorder, is the risk of mood-switching associated with antidepressant treatment, therefore we reviewed this aspect in more detail.

4.3.1. Mood Switching

Of special interest to Bipolar Disorder, is the risk of mood-switching associated with antidepressant treatment.

In the study of Yatham *et al.*, the investigator at selection, inclusion and each visit up to month 12, rated the Young Mania Rating Scale (YMRS). The investigators were prompted to report any significant mood elevation according to their clinical judgment as an adverse event. Then, at least 1 week after the onset of the symptoms, the investigators were asked to describe the event by assessing the DSM-IV criteria for mania (hypomanic or manic) and to provide their final diagnosis. Over the 8-week period, the percentage of patients who experienced manic or hypomanic symptoms was not different between the treatment groups: 4.1% (seven patients: two hypo- mania, two mania, two elevated mood and one mixed episode) in the agomelatine group and 3.5% (six patients: three hypomania, two mania, one mood swings) in the placebo group. These symptoms were considered to be treatment related in all patients receiving agomelatine, and in four of six patients receiving placebo [113].

In the study by Fornaro *et al.*, four patients presented mood switches (out of 28), both in the lithium- and valproate-treated group [99].

In the study by Calabrese *et al.*, (which evaluated the response to adjunctive agomelatine in Bipolar I patients on either lithium or valpromide, for a minimum of 6 weeks (20 patients) and an optional 46 week extension (19 patients)) only 2 patients presented mania, but only 1 was considered to have been related to treatment, because the other appeared 17 days after stopping both agomelatine and lithium [2].

Table 1. Crude incidence rate (%): patients experiencing emergent adverse events in double-blind, placebo-controlled studies of agomelatine of 6-months duration. Modified from [57].

	Placebo (n=998)	Agomelatine 25-50mg/d (n=1120)
All EAEs	56.4%	58.1%
Severe EAE	9.7	8.8
Serious EAE	3.5	4.2
EAE leading to treatment withdrawal	7.4	8.5
Most Frequent EAEs (>1% in agomelatine group)		
Headache	16.7	17.0
Nausea	7.3	8.2
Dizziness	3.5	5.9
Diarrhea	3.0	3.8
Insomnia	2.8	3.4
Somnolence	2.4	3.1
Constipation	2.3	2.3
Fatigue	2.2	2.9
Abdominal pain, upper	1.5	2.7
Back pain	2.2	2.7
Anxiety	1.6	2.6
Hyperhidrosis	0.9	1.3
Migraine	0.5	1.3

In the study by L \hat{o} o *et al*, which included a small number of bipolar II patients, they observed one manic switch after 46 days of treatment with agomelatine 5mg (out of 7 patients treated with agomelatine)[114].

CONCLUSION

The treatment of bipolar depression remains an unresolved challenge. The use of chronotherapeutics in this regard reveals promising results, although many forms need to be combined to obtain long lasting results.

Agomelatine shows two very interesting mechanisms of action, which combined yield a promising expectation for its use in bipolar

disorder. On the one hand, no action on classic serotonergic receptors but a potent overactivation of dopaminergic and noradrenergic neurons in the prefrontal cortex; on the other hand, the amelioration of sleep and more importantly, the amelioration of sleep structure and regulation of circadian rhythms. These two components, summoned to other techniques known to improve depressive symptoms, pharmacological and non-pharmacological, may represent an effective option for the depressive phase in bipolar disorder, both as an acute treatment and as a prevention for future relapse. Besides, the safety and tolerability profile of agomelatine has been found to be very acceptable.

However, as reviewed in the present work, little research has been done in this population, and important obstacles have been encountered (like unusually high placebo response rate) which limit the possibility of definitive conclusions on the subject.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare that we don't have any conflict of interest. No financial support was received for the elaboration of the present text.

ACKNOWLEDGEMENTS

All authors contributed substantially to the elaboration of the present manuscript. The present article was elaborated as a product of CONACyT Cathedra number 1683. We acknowledge Luis Mireles Zubiate, for his contribution to this article, during the program “*Verano Científico*” of the National Academy of Sciences.

REFERENCES

- [1] Kleine-Budde K, Touil E, Mook J, Bramesfeld A, Kawohl W, Rössler W. Cost of illness for bipolar disorder: A systematic review of the economic burden. *Bipolar Disord* 2014; 16 (4):337-53.
- [2] Calabrese JR, Guelfi JD, Perdrizet-Chevallier C. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord* 2007; 9 (6):628-35.
- [3] McIntyre RS, Cha DS, Kim RD, Mansur RB. A review of FDA-approved treatment options in bipolar depression. *CNS Spectr* 2013; 18 Suppl 1 (November 2013):4-20; quiz 21.
- [4] Yatham L, Kennedy S, Parikh S, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15:1-44.

- [5] McElroy SL. Pros and cons of approved therapies for bipolar depression and ongoing unmet needs. *J Clin Psychiatry* 2014; 75 (10):e26.
- [6] McClung CA. Role for the Clock gene in bipolar disorder. In: *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. Vol 72., 2007:637-44.
- [7] Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12 (5):459-72.
- [8] Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23 (7):571-85.
- [9] Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrance P, Millan MJ, Munoz C, Mocaër E. Agomelatine: Mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol* 2014; 171 (15):3604-19.
- [10] Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev* 2006; 26 (6):679-94.
- [11] Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, et al. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. *Depress Res Treat* 2012; 2012:978962.
- [12] Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; 35 (7):939-44.
- [13] Benedetti F. Antidepressant chronotherapeutics for bipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14 (4):401-11.
- [14] Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9:243-51.
- [15] Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod* 1998; 3 (1):13-22.
- [16] Cahill G. Circadian rhythmicity in vertebrate retinas: Regulation by a photoreceptor oscillator. *Prog Retin Eye Res* 1995; 14 (1):267-91.
- [17] Iuvone PM, Tosini G, Pozdveyev N, Haque R, Klein DC, Chaurasia SS. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24 (4):433-56.
- [18] Korf HW, Schomerus C, Stehle JH. The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1998; 146:1-100.
- [19] Zawilska JB, Iuvone PM. Melatonin synthesis in chicken retina: Effect of kainic acid-induced lesions on the diurnal rhythm and D2-dopamine receptor-mediated regulation of serotonin N-acetyltransferase activity. *Neurosci Lett* 1992; 135 (1):71-4.
- [20] Cahill GM, Besharse JC. Circadian regulation of melatonin in the retina of *Xenopus laevis*: limitation by serotonin availability. *J Neurochem* 1990; 54 (2):716-9.
- [21] Thomas KB, Brown AD, Iuvone PM. Elevation of melatonin in chicken retina by 5-hydroxytryptophan: differential light/dark responses. *Neuroreport* 1998; 9 (18):4041-4.
- [22] Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Reports* 2009; 61 (3):383-410.
- [23] Chong NW, Cassone VM, Bernard M, Klein DC, Iuvone PM. Circadian expression of tryptophan hydroxylase mRNA in the chicken retina. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 61 (1-2):243-50.
- [24] Magri F, Sarra S, Cinchetti W, et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. *J Pineal Res* 2004; 36 (4):256-61.
- [25] Sakowski SA, Geddes TJ, Thomas DM, Levi E, Hatfield JS, Kuhn DM. Differential tissue distribution of tryptophan hydroxylase isoforms 1 and 2 as revealed with monospecific antibodies. *Brain Res* 2006; 1085 (1):11-8.
- [26] Sugden D. Comparison of circadian expression of tryptophan hydroxylase isoform mRNAs in the rat pineal gland using real-time PCR. *J Neurochem* 2003; 86 (5):1308-11.
- [27] Thomas KB, Iuvone PM. Circadian rhythm of tryptophan hydroxylase activity in chicken retina. *Cell Mol Neurobiol* 1991; 11 (5):511-27.
- [28] Florez JC, Takahashi JS. Regulation of tryptophan hydroxylase by cyclic AMP, calcium, norepinephrine, and light in cultured chick pineal cells. *J Neurochem* 1996; 67 (1):242-50.
- [29] Coon SL, Del Olmo E, Young WS, Klein DC. Melatonin synthesis enzymes in *Macaca mulatta*: focus on arylalkylamine N-acetyltransferase (EC 2.3.1.87). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (10):4699-706.
- [30] Klein DC. Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the Timezyme". *J Biol Chem* 2007; 282 (7):4233-7.
- [31] Arendt J. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*, 1994.
- [32] Korf HW. Evolution of melatonin-producing pinealocytes. *Adv Exp Med Biol* 1999; 460:17-29.
- [33] Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12 (2):151-80.
- [34] Adachi A, Hasegawa M, Ebihara S. Measurement of circadian rhythms of ocular melatonin in the pigeon by *in vivo* microdialysis. *Neuroreport* 1995; 7 (1):286-8.
- [35] Bojkowski CJ, Aldhous ME, English J, et al. Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Horm Metab Res* 1987; 19 (9):437-40.
- [36] Brainard GC, Lewy AJ, Menaker M, et al. Dose-response relationship between light irradiance and the suppression of plasma melatonin in human volunteers. *Brain Res* 1988; 454 (1-2):212-8.
- [37] Brainard GC, Richardson BA, King TS, Reiter RJ. The influence of different light spectra on the suppression of pineal melatonin content in the Syrian hamster. *Brain Res* 1984; 294 (2):333-9.
- [38] Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 2001; 21 (16):6405-12.
- [39] Hoban TM, Lewy AJ, Fuller CA. Light suppression of melatonin in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Pineal Res* 1990; 9 (1):13-9.
- [40] Kennaway DJ, Rowe SA. Impact of light pulses on 6-sulphatoxymelatonin rhythms in rats. *J Pineal Res* 1994; 16 (2):65-72.
- [41] Kennaway DJ, Voultzios A, Varcoe TJ, Moyer RW. Melatonin in mice: rhythms, response to light, adrenergic stimulation, and metabolism. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282 (2):R358-65.
- [42] Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210 (4475):1267-9.
- [43] Steele CT, Tosini G, Siopes T, Underwood H. Time keeping by the quail's eye: circadian regulation of melatonin production. *Gen Comp Endocrinol* 2006; 145 (3):232-6.
- [44] Thapan K, Arendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol* 2001; 535 (Pt 1):261-7.
- [45] Zawilska JB, Rosiak J, Nowak JZ. Near-ultraviolet radiation suppresses melatonin synthesis in the chicken retina: a role of dopamine. *Life Sci* 2000; 67 (18):2233-46.
- [46] Zawilska JB, Jarmak A, Woldan-Tambor A, Nowak JZ. Light-induced suppression of nocturnal serotonin N-acetyltransferase activity in chick pineal gland and retina: A wavelength comparison. *J Pineal Res* 1995; 19 (2):87-92.

- [47] Zawilska JB, Lorenc A, Berezińska M, Vivien-Roels B, Pévet P, Skene DJ. Diurnal and circadian rhythms in melatonin synthesis in the turkey pineal gland and retina. *Gen Comp Endocrinol* 2006; 145 (2):162-8.
- [48] Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci* 2003; 8:d1093-108.
- [49] Nosjean O, Ferro M, Coge F, *et al.* Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem* 2000; 275 (40):31311-7.
- [50] Reppert SM. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* 1997; 12 (6):528-31.
- [51] Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92 (19):8734-8.
- [52] Reppert SM, Weaver DR, Cassone VM, Godson C, Kolakowski LF. Melatonin receptors are for the birds: molecular analysis of two receptor subtypes differentially expressed in chick brain. *Neuron* 1995; 15 (5):1003-15.
- [53] Ebisawa T, Karne S, Lerner M, Reppert SM. Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:6133-7.
- [54] Alarma-Estrany P, Pintor J. Melatonin receptors in the eye: location, second messengers and role in ocular physiology. *Pharmacol Ther* 2007; 113 (3):507-22.
- [55] Wu Y-H, Zhou J-N, Balesar R, *et al.* Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotropin-releasing hormone. *J Comp Neurol* 2006; 499 (6):897-910.
- [56] Chemineau P, Malpoux B. [Melatonin and reproduction in domestic farm animals]. *Thérapie* 53 (5):445-52.
- [57] Malpoux B, Daveau A, Maurice-Mandon F, Duarte G, Chemineau P. Evidence that melatonin acts in the preamillary hypothalamic area to control reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by in situ microimplant delivery. *Endocrinology* 1998; 139 (4):1508-16.
- [58] Gillette MU, McArthur AJ. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behav Brain Res* 1996; 73 (1-2):135-9.
- [59] Mason R, Brooks A. The electrophysiological effects of melatonin and a putative melatonin antagonist (N-acetyltryptamine) on rat suprachiasmatic neurones *in vitro*. *Neurosci Lett* 1988; 95 (1-3):296-301.
- [60] Van den Top M, Buijs RM, Ruijter JM, Delagrange P, Spanswick D, Hermes ML. Melatonin generates an outward potassium current in rat suprachiasmatic nucleus neurones *in vitro* independent of their circadian rhythm. *Neuroscience* 2001; 107 (1):99-108.
- [61] Shibata S, Cassone VM, Moore RY. Effects of melatonin on neuronal activity in the rat suprachiasmatic nucleus *in vitro*. *Neurosci Lett* 1989; 97 (1-2):140-4.
- [62] Jin X, von Gall C, Pieschl RL, *et al.* Targeted disruption of the mouse Mel(1b) melatonin receptor. *Mol Cell Biol* 2003; 23 (3):1054-60.
- [63] Liu C, Fukuhara C, Wessel JH, Iuvone PM, Tosini G. Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. *Cell Tissue Res* 2004; 315 (2):197-201.
- [64] Abreu T, Bragança M. The Bipolarity of light and dark - A review on bipolar disorder and circadian Cycles. *J Affect Disord* 2015; 185:219-29.
- [65] Salvatore P, Ghidini S, Zita G, *et al.* Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2008; 10 (2):256-65.
- [66] Westrich L, Sprouse J. Circadian rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11 (7):779-87.
- [67] Lewy AJ. Circadian misalignment in mood disturbances. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11 (6):459-65.
- [68] Novakova M, Prasko J, Latalova K, Sladek M, Sumova A. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disord* 2014; (4):303-14.
- [69] Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 1996; 63 (2-3):219-22.
- [70] Nurnberger JI, Adkins S, Lahiri DK, *et al.* Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (6):572-9.
- [71] Milhiet V, Boudebese C, Bellivier F, *et al.* Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Front Biosci (Schol Ed)* 2014; 6:120-37.
- [72] Dallaspesza S, Benedetti F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11 (6):488-93.
- [73] Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, *et al.* Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur Psychiatry* 2013; 28 (7):412-6.
- [74] Lewy AJ, Nurnberger JI, Wehr TA, *et al.* Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142 (6):725-7.
- [75] Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (3):408-13.
- [76] Hallam KT, Olver JS, Norman TR. Effect of sodium valproate on nocturnal melatonin sensitivity to light in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (7):1400-4.
- [77] Hallam KT, Olver JS, Horgan JE, McGrath C, Norman TR. Low doses of lithium carbonate reduce melatonin light sensitivity in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8 (2):255-9.
- [78] Pacchiarotti I. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J ...* 2013:1-14.
- [79] Giedke H, Wormstall H, Haffner HT. Therapeutic sleep deprivation in depressives, restricted to the two nocturnal hours between 3:00 and 5:00. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14 (1):37-47.
- [80] Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (1):14-21.
- [81] Schilgen B, Tölle R. Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37 (3):267-71.
- [82] Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, *et al.* Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (12):1535-40.
- [83] Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999; 86 (3):267-70.
- [84] Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, *et al.* The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (4):656-62.
- [85] Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, *et al.* Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary

- findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 (1):72-80.
- [86] Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res* 2000; 95 (1):43-53.
- [87] Deltito JA, Moline M, Pollak C, Martin LY, Marenmani I. Effects of phototherapy on non-seasonal unipolar and bipolar depressive spectrum disorders. *J Affect Disord* 1991; 23 (4):231-7.
- [88] Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979; 206 (4419):710-3.
- [89] Berger M, Vollmann J, Hohagen F, et al. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (6):870-2.
- [90] Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther* 2006; 110 (2):135-370.
- [91] Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66 (3):298-301.
- [92] Quera Salva M a, Hartley S, Barbot F, Alvarez JC, Lofaso F, Guilleminault C. Circadian rhythms, melatonin and depression. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (15):1459-70.
- [93] Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. Third Ed. New York: Cambridge University Press, 2008.
- [94] Green B. Focus on agomelatine. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (4):745-9.
- [95] Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10 (5):575-8.
- [96] Ni YG, Mileli R. Blockage of 5HT_{2C} serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94 (5):2036-40.
- [97] Shayegan DK, Stahl SM. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. *CNS Spectr* 2004; 9 (10 Suppl 11):6-14.
- [98] Stahl SM. Not so selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (7):343-4.
- [99] Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8 (3):287-304.
- [100] Hanoun N, Mocaër E, Boyer P-A, Hamon M, Lanfumey L. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT_{1A} receptors in the rat brain. *Neuropharmacology* 2004; 47 (4):515-26.
- [101] Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Monti MJ. Could agomelatine be the ideal antidepressant? *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (11):1595-608.
- [102] Zlotos DP, Jockers R, Cecon E, Rivara S, Witt-Enderby P a. MT₁ and MT₂ melatonin receptors: Ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *J Med Chem* 2014; 57 (8):3161-85.
- [103] Pompili M, Gonda X, Serafini G, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord* 2013; 15 (5):457-90.
- [104] Srinivasan V, Smits M, Spence W, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7 (3):138-51.
- [105] Leproult R, Van Onderbergen A, L'Hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 (3):298-304.
- [106] Kräuchi K, Cajochen C, Möri D, Graw P, Wirz-Justice A. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol* 1997; 272 (4 Pt 2):R1178-88.
- [107] Guilleminault C. Efficacy of agomelatine versus venlafaxine on subjective sleep of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:S419.
- [108] Quera-Salva M-A. Effect of agomelatine on the sleep EEG in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (suppl 3):S435-6.
- [109] Rouillon F. Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 Suppl 1:S31-5.
- [110] Mouret J, Lemoine P, Minuit MP, Benkelfat C, Renardet M. Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects--a polygraphic study. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95 Suppl:S37-43.
- [111] Declerck A, Wauquier A, Van der Ham-Veltman P, Gelders Y. Increase in slow-wave sleep in humans with serotonin S₂ antagonist ritanserin. *Curr Ther Res Clin Exp* 1987; 41:427-32.
- [112] Li J, Lu W-Q, Beesley S, Loudon ASI, Meng Q-J. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS One* 2012; 7 (3):e33292.
- [113] Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM, et al. Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2015.
- [114] Léo H, Hale a, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 (5):239-47.
- [115] De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (1):1111-30.
- [116] Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K RJ. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008.
- [117] Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010; 24 (6):479-99.
- [118] Goodwin GM, Emsley R, Rembry S RF. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009.

CONCLUSIONES

En el presente documento se presentó el trabajo científico que he realizado desde que inicié el programa de Maestría en Ciencias Médicas: el protocolo de Maestría, que por causas de fuerza mayor no pudo ser concluído, y el inicio de mi productividad científica.

El protocolo de Maestría, un ensayo clínico controlado, a pesar de no haber llegado a su fin, requirió de un minucioso diseño: determinar los fármacos precisos para realizar la evaluación, determinar los métodos de evaluación pertinentes, adecuar los tiempos de evaluación, aprender el proceso de aleatorización, determinar cómo sería evaluada la respuesta y en qué tiempo.

El primer artículo es acerca de un estudio observacional sobre el relativamente poco estudiado Síndrome de Charles Bonnet, que requiere de una detallada observación de cada caso en particular, conllevando un necesario ejercicio de descripción de los fenómenos vistos, primer paso necesario para poder establecer hipótesis acerca de la etiología, fisiopatología y tratamientos posibles.

Los siguiente dos artículos, de revisión, constituyen importantes puntos de partida y requieren de una búsqueda exhaustiva y un dedicado estudio de la literatura encontrada, requiriendo en todo momento ser vigilantes de sesgos en nuestro análisis.

En conclusión, constituido por un grupo heterogéneo de aportaciones científicas, espero haber cumplido la meta actual: demostrar la adecuada adquisición de conocimientos correspondientes al grado de Maestra en Ciencias, consolidando de esta forma el inicio de una carrera en investigación.