

Aumento de la actividad de la inositol monofosfatasa de los eritrocitos en esquizofrenia

J. K. Rybakowski¹ y W. Lehmann²

¹Departamento de Psiquiatría Adulta, Universidad de Ciencias Médicas, Poznan;

²Departamento de Psiquiatría, Academia Médica, Bydgoszcz, Polonia

Una asociación genética encontrada recientemente en un estudio europeo multicéntrico entre esquizofrenia y un gel del receptor 5HT_{2A} serotoninérgico (Williams *et al.*, 1996) realiza una contribución destacada a la implicación de la serotonina en la patofisiología de la esquizofrenia. Los receptores 5HT₂ serotoninérgicos están enlazados al ciclo del fosfatidil inositol como un segundo sistema mensajero, y una enzima clave en este sistema es la inositol monofosfatasa (IMP).

En nuestro estudio preliminar, confirmamos el resultado original de autores israelíes (Zilberman-Kaufman *et al.*, 1992), que encontraron una elevada actividad de esta enzima en los eritrocitos de pacientes esquizofrénicos, utilizando un método bioquímico idéntico al suyo.

Nuestra muestra incluía 12 pacientes (7 hombres, 5 mujeres) de 20 a 44 años de edad (media de 31 años) con esquizofrenia y 18 pacientes (4 hombres, 14 mujeres) de 30 a 69 años de edad (media de 44 años) con depresión en el curso de una enfermedad afectiva. Los pacientes fueron estudiados durante los 7 a 10 días anteriores. El grupo control constaba de 20 sujetos (10 hombres, 10 mujeres), que estaban sanos somáticamente, sin historia psiquiátrica de ningún tipo y que no tomaban fármacos.

La actividad de la inositol monofosfatasa de los eritrocitos se evaluó por medio del método de Hallcher y Sherman (1980), elaborado originalmente para tejido cerebral, modificado adicionalmente por Zilberman-Kaufman *et al.* (1992). En resumen, los eritrocitos se lavaron dos veces con solución amortiguadora de fosfato en medio que contenía DL-mio-inosito-1-monofosfato (Sigma, I-8511) durante 1 hora; la reacción se detenía añadiendo 6,1 M de ácido tricloroacético. La actividad de la enzima se expresaba como una diferen-

cia en el fosfato inorgánico (Pi) liberado por 10¹⁰ eritrocitos por hora, entre medio con y sin 30mM de litio.

La actividad media de la IMP (media \pm DT) fue 6,75 \pm 1,98 μ mol Pi/10¹⁰ células/h en los pacientes esquizofrénicos, 6,27 \pm 1,73 μ mol Pi/10¹⁰ células/h en los pacientes deprimidos y 5,65 \pm 0,56 μ mol Pi/10¹⁰ células/h en los sujetos de control. La diferencia entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos de control fue significativa ($P = 0,024$). Ninguno de los sujetos de control tuvo un valor de la actividad enzimática por encima de 6,20 μ mol Pi/10¹⁰ células/h, mientras que eso ocurría en 6 de los 12 (50%) pacientes esquizofrénicos y en 7 de los 18 (39%) deprimidos. El pequeño número de pacientes no nos permitió hacer un análisis más detallado con respecto a una elevada actividad de la IMP relacionada con algunos rasgos clínicos en pacientes esquizofrénicos o deprimidos.

Nuestros resultados preliminares obtenidos en pacientes con psicosis mayores con exacerbación clínica que no tomaban fármacos subrayan una posible anomalía del sistema fosfatidil inositol en esquizofrenia. Autores checoslovacos encontraron también un aumento en el sistema de señales inositol lípido en pacientes esquizofrénicos en un modelo plaqueta (Ripova *et al.*, 1995). La asociación entre la actividad excesiva de este sistema y los receptores 5HT₂ puede contribuir a su posible papel patogénico en la esquizofrenia.

Sin embargo, en nuestro estudio, los valores medios de la actividad enzimática de la IMP en pacientes deprimidos se situaban entre los valores esquizofrénicos y de los sujetos de control, y una proporción de pacientes depresivos tenía valores que superaban los de control. Es posible que la patología de la IMP (y, en consecuencia, de los receptores 5HT₂) se pueda encontrar

Rybakowski JK, Lehmann W. Increased erythrocyte inositol monophosphatase activity in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 44-45.

también en un subgrupo de pacientes afectivos, como se propuso en los estudios de las plaquetas (Mikuni *et al.*, 1991).

La actividad enzimática de la inositol monofosfatasa se está estudiando en la actualidad en un gran grupo de pacientes con psicosis mayores, tanto durante el episodio agudo como después de la mejoría clínica.

- Hallcher LM, Sherman WR. The effect of lithium ion and other agents on the activity of inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J Biol Chem* 1980; 255: 10896-901.
- Mikuni M, Kusumi I, Kagaya A, Kuroda Y, Mori H, Takahashi K. Increased 5-HT-2 receptor function as measured by serotonin-stimulated phosphoinositide hydrolysis in platelets of depressed patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1991; 15: 49-61.
- Ripova D, Nemcova V, Strunecka A, Höschl C. Inositol lipid signalling system in schizophrenia. *Homeostasis* 1995; 36 (Suppl 1, part 2): 126.
- Williams J, Spurlock G, McGuffin P *et al.* Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. *Lancet* 1996; 347: 1294-6.
- Zilberman-Kauffman M, Agam G, Moscovitz L, Livne AA, Belmaker RH. Elevated inositol monophosphatase activity in schizophrenic patients. *Clin Chim Acta* 1992; 209: 89-93.



REXER. Comprimidos de 30 mg de mirtazapina. **Indicaciones:** Episodio de depresión mayor. **Posología y forma de administración:** Via oral, tragar con o sin líquido, sin masticar. **Adultos:** Inicio con 15 mg/día, aumentando hasta obtener una respuesta óptima. La dosis eficaz suele estar entre 15 y 45 mg/día. **Ancianos:** La dosis recomendada es la misma que para los adultos, pero el aumento de dosis debe realizarse bajo supervisión. **Niños:** No se ha determinado la eficacia y seguridad de REXER en niños. Tener en cuenta que el aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Mirtazapina tiene una semivida de 20-40 horas, por lo que puede administrarse como dosis única, preferiblemente antes de acostarse. También puede administrarse en dos subdosis divididas a partes iguales durante la jornada (mañana y noche). Es recomendable continuar el tratamiento durante 4-6 meses más desde la ausencia de síntomas y puede finalizarse gradualmente. El tratamiento con dosis adecuada deberá proporcionar respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en otras 2-4 semanas, deberá abandonarse el tratamiento. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la mirtazapina. **Advertencias y precauciones:** Durante el tratamiento con muchos antidepresivos se ha descrito depresión de la médula ósea, que suele evidenciarse como granulocitopenia o agranulocitosis, casi siempre aparece después de 4-6 semanas, siendo en general reversible una vez suspendido el tratamiento. También se ha informado de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en estudios clínicos con REXER. Deberá vigilarse la aparición de fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección, si se presentan tales síntomas deberá suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma. En los siguientes casos es necesario establecer cuidadosamente la pauta posológica y realizar un seguimiento regular: epilepsia y síndrome afectivo orgánico (aunque raramente se producen ataques en pacientes tratados con REXER), insuficiencia hepática o renal, enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente (situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes) e hipotensión. Al igual que con otros antidepresivos deben tomarse precauciones en pacientes que se encuentren en las siguientes situaciones: alteraciones de la micción por hipertrofia prostática y glaucoma de ángulo agudo con presión intraocular elevada (aunque en ambos casos no es de esperar que se produzcan problemas debido a que REXER posee una actividad anticolinérgica muy débil), y diabetes mellitus. Suspender el tratamiento si se presenta ictericia. Además, al igual que con otros antidepresivos, debe tenerse en cuenta que puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoides, puede revertirse a la fase maníaca si se trata la fase depresiva de una psicosis maniaco-depresiva, respecto a la posibilidad de suicidio, en casos particulares, sobre todo al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente un número limitado de comprimidos de REXER. Aunque los antidepresivos no producen adicción, la suspensión brusca de tratamiento después de la administración a largo plazo puede causar náuseas, dolor de cabeza y malestar. A veces los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos de los antidepresivos, sobre todo en cuanto a los efectos adversos, durante la investigación clínica con REXER no se han recogido diferencias entre los grupos de edad en la aparición de efectos adversos, sin embargo la experiencia hasta el momento es limitada. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Mirtazapina puede potenciar la acción depresiva del alcohol sobre el sistema nervioso central, por tanto los pacientes deben evitar el alcohol durante el tratamiento con REXER. REXER no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO o en las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento con estos agentes. Mirtazapina puede potenciar los efectos sedantes de las benzodiazepinas. **Embarazo y lactancia:** Aunque los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico con trascendencia toxicológica, no se ha establecido la seguridad de REXER en el embarazo humano. REXER se utilizará en el embarazo sólo si la necesidad es clara. Las mujeres en edad de concebir deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado si se tratan con REXER. Aunque los experimentos en animales muestran que mirtazapina se excreta en cantidades muy pequeñas por la leche, el uso de REXER en mujeres lactantes no es aconsejable por no existir datos sobre la excreción por la leche humana. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** REXER puede disminuir la concentración y la alerta. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con REXER son: aumento de apetito y aumento de peso, somnolencia/sedación, generalmente durante las primeras semanas de tratamiento (Nota: En general, la reducción de dosis no producirá menor sedación y además puede comprometer la eficacia antidepresiva). En casos raros puede presentarse hipotensión (ortostática), manía, convulsiones (ataques), temblores, mioclonía, edema, depresión aguda de la médula ósea (eosinofilia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) (ver "Advertencias y precauciones"), aumento en las transaminasas séricas y/o exantema. **Sobredosisificación:** No se ha establecido la seguridad clínica de REXER por intoxicación. Los estudios de toxicidad no mostraron efectos cardiotoxicos relevantes en intoxicación con REXER, y en los ensayos clínicos tampoco se observaron efectos de importancia clínica por sobredosisificación, aparte de sedación excesiva. La sobredosisificación deberá tratarse mediante lavado gástrico más una terapia sintomática apropiada y apoyo de las funciones vitales. **Incompatibilidades:** Ninguna. **Presentaciones:** Los comprimidos se presentan en blisters de seguridad a prueba de niños, con película opaca de cloruro de polivinilo de color blanco y lámina de aluminio, en envases de 30 comprimidos rojo pardo de 30 mg de mirtazapina. PVP/IVA(NM): 8395. Pts. **Instrucciones de uso/manipulación:** Ninguna en especial. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Prestación farmacéutica del S.N.S.: Con receta médica. Incluido en la prestación. Aportación reducida. R.U.M 1060.041.101/2-PU Organon Española, S.A. C/ Castelló nº1, 08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona).

MIRTAZAPINA



REXER
BEXEB

El NaSSA

PARA LA
DEPRESION

NUEVO IMPULSO
DUAL Y ESPECIFICO



Combate la depresión
protegiendo al paciente