

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 303**

51 Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2006 E 15182562 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2020 EP 2982372**

54 Título: **Agentes moduladores del glutamato en el tratamiento de trastornos mentales**

30 Prioridad:

05.04.2005 US 668735 P

07.04.2005 US 669774 P

13.06.2005 US 690187 P

27.06.2005 US 694621 P

04.01.2006 US 756472 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

15.04.2021

73 Titular/es:

YALE UNIVERSITY (100.0%)

**Office of Cooperative Research, 433 Temple
Street**

New Haven, CT 06511, US

72 Inventor/es:

CORIC, VLADMIR;

KRYSTAL, JOHN H. y

SANACORA, GERARD

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 819 303 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agentes moduladores del glutamato en el tratamiento de trastornos mentales

Antecedentes de la invención

Los trastornos de ansiedad son a menudo enfermedades crónicas debilitantes, que pueden estar presentes desde una edad temprana o comenzar repentinamente después de un evento desencadenante. Son propensos a estallar en momentos de mucho estrés. Los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad social (conocido además como fobia social), fobia específica o fobia simple, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático.

Muchos de estos trastornos pueden tratarse con la ayuda de terapia psicológica y conductual, tal como la terapia cognitiva. Tales tratamientos pueden usarse con o sin terapia farmacéutica adyuvante. Se han usado varios fármacos para tratar estos trastornos, que incluyen las benzodiazepinas y los antidepresivos de todas las clases principales: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SSRI"), antidepresivos tricíclicos ("TCA") e inhibidores de la monoaminoxidasa ("MAOI").

El trastorno obsesivo compulsivo ("OCD") es un ejemplo de trastorno de ansiedad. Es una condición psiquiátrica debilitante con una prevalencia de por vida de 2-3 %. Se caracteriza por pensamientos recurrentes e intrusivos (obsesiones) y/o comportamientos estereotipados repetitivos (compulsiones) que duran al menos una hora por día e interfieren significativamente con el nivel normal de funcionamiento de un individuo. Aunque la terapia cognitivo conductual y la farmacoterapia con inhibidores de la recaptación de serotonina (SRI) son tratamientos eficaces para muchos pacientes; un subconjunto experimenta un alivio mínimo de sus síntomas con estos tratamientos estándar. Cuando es grave, el OCD es completamente incapacitante y tiene consecuencias devastadoras para los pacientes y sus familias. Las estrategias de aumento con medicamentos neurolépticos pueden mejorar la eficacia de la terapia con SRI pero no eliminan los síntomas del OCD (Saxena y otros, J. Clin. Psychiatry, 57:303-6, 1996; McDougale y otros, J. Clin. Psychiatry, 56:526-8, 1995) y se asocian con efectos adversos cuando se usan de forma crónica. En consecuencia, se necesitan mejores tratamientos farmacológicos. La observación clínica de que pocos pacientes experimentan una respuesta completa a los SRI o los antagonistas de la dopamina sugiere que otros sistemas neuroquímicos están involucrados en la fisiopatología del OCD.

Por tanto, existe la necesidad de terapias farmacéuticas que puedan usarse para tratar a pacientes con los trastornos anteriores, que incluyen pacientes que no responden a las terapias actualmente disponibles, así como también, terapias farmacéuticas que mejoren la eficacia de los regímenes de tratamiento actualmente disponibles.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona el uso de riluzol en el tratamiento de un trastorno mental en un individuo que lo necesita, en el que el trastorno mental es al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastorno de ansiedad social, tricotilomanía y dermatilomanía. En determinadas realizaciones, el trastorno es un trastorno de ansiedad, que incluye el trastorno obsesivo compulsivo. En algunas realizaciones, el individuo muestra una puntuación particular en la Escala Obsesiva Compulsiva de Yale Brown o muestra síntomas específicos. En determinadas realizaciones, el riluzol atenúa la liberación presináptica de glutamato o normaliza, mejora o potencia la captación de glutamato por la glía.

En determinadas realizaciones, el agente aumenta la expresión, actividad o función de al menos un transportador de glutamato en la glía. En determinadas realizaciones, el agente protege las células gliales contra la toxicidad del glutamato, repone los niveles de glutatión o atenúa los niveles tóxicos de glutamato. En realizaciones específicas, el agente es N-acetilcisteína.

Se describen además procedimientos para mejorar la actividad de un inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI) en un individuo que lo necesite. Los procedimientos comprenden la coadministración al individuo de un modulador de glutamato y un SRI, en el que el modulador de glutamato se administra en una cantidad suficiente para normalizar los niveles de glutamato sináptico en el individuo, lo que resulta de ese modo en una mayor actividad del SRI en el individuo que la que ocurriría en la ausencia de coadministración del modulador de glutamato. El individuo puede tener un trastorno de ansiedad, que incluye un trastorno obsesivo compulsivo.

Se describen, además, composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la recaptación de serotonina y un modulador de glutamato. El inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazepina, clomipramina o combinaciones con otros medicamentos psicotrópicos, que incluyen un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoaminoxidasa, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-norepinefrina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, un inhibidor de la recaptación del antagonista de serotonina-2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, un agente antimaníaco o una combinación de uno o más de los anteriores. En algunas realizaciones, el modulador de glutamato es riluzol, N-acetilcisteína, un β -lactámico, amantadina, lamictal, acamprosato, memantina, neramexano,

remacemida, ifenprodil o dextrometorfano. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

Los detalles de varios aspectos de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción más abajo. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la puntuación Y-BOCS media en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo resistente a inhibidores de la recaptación de serotonina tratados con la adición de riluzol.

La Figura 2 muestra las puntuaciones HAM-D antes y después del tratamiento en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo resistente al inhibidor de la recaptación de serotonina tratados con la adición de riluzol.

La Figura 3 muestra las puntuaciones HAM-D en pacientes con depresión resistente al tratamiento tratados con la adición de riluzol.

La Figura 4 muestra comparaciones de puntuaciones HAM-D para respondedores (símbolos de diamante) y no respondedores (símbolos cuadrados) en pacientes con depresión resistente al tratamiento tratados con la adición de riluzol.

La Figura 5 muestra las puntuaciones HAM-A antes y después del tratamiento para los pacientes con síntomas de ansiedad y estado de ánimo tratados con riluzol.

La Figura 6 muestra las puntuaciones medias de HAM-A antes y después del tratamiento para los pacientes con síntomas de ansiedad y estado de ánimo tratados con riluzol.

La Figura 7 muestra las puntuaciones de la Escala de tirones de cabello del Hospital General de Massachusetts (MGH) y la Escala de Tricotilomanía del Instituto Psiquiátrico (PITS) antes y después del tratamiento con riluzol para un paciente tratado con riluzol.

La Figura 8 muestra las puntuaciones de la Escala de tirones de pelo del Hospital General de Massachusetts (MGH) antes y después del tratamiento con riluzol para un paciente tratado con riluzol.

La Figura 9 muestra los efectos del riluzol en un paciente diagnosticado de tricotilomanía.

La Figura 10A muestra las puntuaciones YBOCS, HAM-D y HAM-A para un paciente durante el primer mes de tratamiento con riluzol.

La Figura 10B muestra las puntuaciones de la Escala de impacto de rascado cutáneo (SPIS) de un paciente durante las primeras seis semanas de tratamiento con riluzol, calificadas retrospectivamente mediante el autoinforme del paciente.

La Figura 11 muestra la dosis de NAC, puntuaciones de Y-BOCS y puntuaciones de HAM-D en un paciente con OCD resistente a SRI tratado con 300 mg de fluvoxamina y 3 g de NAC (dosis diarias totales).

La Figura 12 muestra los resultados de una prueba de suspensión de la cola en ratones tratados con ceftriaxona.

Descripción detallada

Trastornos mentales

Los procedimientos y composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos mentales. Tales trastornos se definen y categorizan en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta edición, Revisión del texto ("DSM-IV-TR"), Asociación Estadounidense de Psiquiatría, Washington, DC, 2000. El término "trastorno mental", como se usa en la presente memoria, no pretende implicar una distinción entre trastornos "físicos" y "mentales" y se considera que abarca toda la gama de trastornos descritos en el DSM-IV-TR. Ejemplos de clases de trastornos mentales tratados de manera útil mediante los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, trastornos que usualmente se diagnostican por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia; delirio, demencia o trastornos amnésicos u otros cognitivos; trastornos mentales debidos a una condición médica general; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia u otros trastornos psicóticos; trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad; trastornos somatomorfos; trastornos facticios; trastornos disociativos; trastornos de identidad sexual o de género; trastornos de la alimentación; trastornos del sueño; trastornos del control de impulsos; y trastornos de adaptación. En determinadas realizaciones, los procedimientos y composiciones de la invención se usan para tratar trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad. En algunas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es un trastorno de depresión mayor. En algunas realizaciones, el trastorno de ansiedad es un trastorno obsesivo compulsivo. Otros trastornos que pueden tratarse mediante el uso de los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen trastorno bipolar,

esquizofrenia, trastornos de tics, trastorno de Tourette, trastorno de ansiedad generalizada y otros trastornos neuropsiquiátricos. En algunas realizaciones de la invención, el individuo no tiene un trastorno de depresión mayor. En algunas realizaciones, el individuo tiene más de un trastorno.

En algunas realizaciones de la invención, el individuo tratado de acuerdo con el procedimiento reivindicado se evalúa mediante el uso de la Escala Obsesiva Compulsiva de Yale Brown ("Y-BOCS"). Ver Goodman y otros, Arch. Gen. Psychiatry 46:1006-1011, 1989. De acuerdo con este sistema, un individuo se califica mediante el uso de una lista de verificación de síntomas al preguntarle sobre obsesiones y compulsiones específicas. Tales síntomas se clasifican en términos generales como obsesiones agresivas, obsesiones por contaminación, obsesiones sexuales, obsesiones por acumular/guardar, obsesiones religiosas, obsesión por la necesidad de simetría o exactitud, obsesiones diversas, obsesiones somáticas, compulsiones por limpiar/lavar, compulsiones de controlar, rituales repetitivos, compulsiones de conteo, compulsiones de ordenar/arreglar y compulsiones diversas. Cada una de estas categorías se divide además por subcategorías de síntomas más específicos. Los individuos se califican de acuerdo con las respuestas proporcionadas. Las puntuaciones varían de 0-7 para subclínicas, 8-15 para leves, 16-23 para moderadas, 24-31 para graves y 32-40 para extrema gravedad. En algunas realizaciones de la invención, el individuo muestra una puntuación de la Escala Obsesiva Compulsiva de Yale Brown de al menos 20 antes del tratamiento. En otras realizaciones, el individuo muestra una puntuación de al menos 24, al menos 28, al menos 32 o al menos 36 antes del tratamiento.

De acuerdo con el sistema Y-BOCS, las categorías generales de síntomas pueden subdividirse aún más. Las subcategorías de obsesiones agresivas incluyen: el miedo que pudiera lastimarse a sí mismo; el miedo puede dañar a otros; imágenes violentas u horribles; miedo a soltar obscenidades o insultos; miedo a hacer algo más vergonzoso; el miedo actuará sobre impulsos no deseados (por ejemplo, apuñalar a un amigo); el miedo robará cosas; el miedo dañará a otros por no tener el cuidado suficiente; (por ejemplo, atropello/atropello en un accidente automovilístico); y el miedo será responsable de que suceda algo más terrible (por ejemplo, incendio, robo). Las subcategorías de obsesiones por contaminación incluyen: preocupaciones o disgusto por los desechos o secreciones corporales (por ejemplo, orina, heces, saliva), preocupación por la suciedad o los gérmenes; preocupación excesiva por los contaminantes ambientales (por ejemplo, amianto, desechos tóxicos por radiación); preocupación excesiva por los artículos del hogar (por ejemplo, limpiadores, solventes); preocupación excesiva por los animales (por ejemplo, insectos); molesto por sustancias pegajosas o residuos; preocupado si enfermará a causa del contaminante; preocupado si enfermará a otros al esparcir contaminantes (agresivo); y ninguna preocupación por las consecuencias de la contaminación más allá de cómo pudiera sentirse. Las subcategorías de obsesiones sexuales incluyen: pensamientos, imágenes o impulsos sexuales prohibidos o perversos; el contenido involucra a niños o incesto; el contenido implica homosexualidad; y comportamiento sexual hacia los demás (agresivo). Las subcategorías de obsesiones religiosas incluyen: relacionadas con el sacrilegio y la blasfemia; y preocupación excesiva por la moralidad correcta/incorrecta. Las subcategorías de obsesión por la necesidad de simetría de exactitud incluyen: acompañado de pensamiento mágico (por ejemplo, preocupado de que otra sufra una abolladura accidental a menos que las cosas estén en el lugar correcto); y no acompañado de un pensamiento mágico. Las subcategorías de obsesiones diversas incluyen: necesidad de saber o recordar; miedo a decir ciertas cosas; miedo a no decir lo correcto; miedo a perder cosas; imágenes intrusivas (no violentas); sonidos, palabras o música sin sentido intrusivos; molesto por ciertos sonidos/ruidos; números afortunados/desafortunados; colores con especial significado; y 3 miedos supersticiosos.

Las subcategorías de obsesiones somáticas incluyen: preocupación por una enfermedad o dolencia; y preocupación excesiva por parte del cuerpo o aspecto de la apariencia (por ejemplo, dismorfofobia). Las subcategorías de compulsiones de limpieza/lavado incluyen: lavado de manos en exceso o ritualizado; ducharse, bañarse, cepillarse los dientes, cepillarse los dientes o ir al baño en exceso o ritualizado implica la limpieza de artículos domésticos u otros objetos inanimados; y otras medidas para prevenir o eliminar el contacto con contaminantes. Las subcategorías de las compulsiones de control incluyen: control de cerraduras, estufas, electrodomésticos, etc.; comprobar que se pudrió/no dañará a otros; comprobar que no se lastimó/no se hará daño a sí mismo; comprobar que no sucedió ni ocurrirá nada terrible; comprobar que no cometió error; y chequeo ligado a obsesiones somáticas. Las subcategorías de rituales que se repiten incluyen: releer o reescribir; y necesidad de repetir las actividades de rutina (trotar, entrar/salir de la puerta, subir/bajar de la silla). Las subcategorías de compulsiones diversas incluyen: rituales mentales (distintos de comprobar/contar); lista excesiva; necesidad de contar, preguntar o confesar; necesidad de tocar, golpear o frotar; rituales que implican parpadear o mirar fijamente; medidas (sin verificar) para prevenir: daño a sí mismo - daño a otros terribles consecuencias; comportamientos alimentarios ritualizados; comportamientos supersticiosos; Tricotilomanía; otros comportamientos autolesivos o que se mutilan a sí mismos.

Los moduladores de glutamato de la presente invención son agentes que normalizan los niveles de glutamato en un individuo al que se administran. Los moduladores de glutamato de utilidad en la invención incluyen, por ejemplo, agentes que atenúan o normalizan la liberación presináptica de glutamato o que normalizan, mejoran o potencian la captación de glutamato por la glía. El término además pretende abarcar cualquier agente que atenúe o normalice los moduladores intracelulares de la respuesta al glutamato (por ejemplo, inhibidores de la proteína quinasa C ("PKC"), bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje, inhibidores de los canales de calcio dependiente de voltaje y canales de calcio activados por voltaje NPQ). El término además pretende abarcar agentes que son antagonistas de los receptores AMPA, agentes que modulan los receptores IP3 o

de rianodina, agentes que actúan como antagonistas del receptor mGlu del grupo I, agentes que actúan como agonistas del receptor mGlu del grupo II y III y agentes que actúan sobre el antitransportador de cisteína-glutamato.

5 En algunas realizaciones, el modulador de glutamato es un agente que aumenta la función del transportador de aminoácidos excitadores. En realizaciones específicas, el modulador de glutamato es un agente que mejora la función o expresión de transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT) ubicados en la glía y las neuronas.

En algunas realizaciones, el modulador de glutamato es riluzol, *N*-acetilcisteína, un β -lactámico, amantadina, lamictal, acamprosato, memantina, neramexano, remacemida, ifenprodil o dextrometorfano.

En realizaciones más específicas de la invención, el modulador de glutamato es riluzol.

10 En otras realizaciones, el modulador de glutamato es *N*-acetilcisteína, un β -lactámico, amantadina, lamictal, acamprosato, memantina, neramexano, remacemida, ifenprodil o dextrometorfano. El β -lactámico puede ser un antibiótico β -lactámico, tal como, por ejemplo, penicilina, amoxicilina, ceftriaxona, cefapirina, cefoperazol, cefadroxil, bacampicilina, ampicilina, cefalotina o nafticina. En realizaciones específicas, el modulador de glutamato es ceftriaxona.

15 Los β -lactámicos de la invención incluyen aquellos compuestos β -lactámicos que se conocen en la técnica. Ver, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núm. 5,310,897 y 6,031,094. Estos y otros β -lactámicos de la invención pueden sintetizarse mediante técnicas químicas estándar como es bien conocido en la técnica. En algunos casos, los β -lactámicos son antibióticos β -lactámicos.

En algunas realizaciones de la invención, el modulador de glutamato incluye más de uno de los moduladores de glutamato definidos anteriormente.

20 Los moduladores de glutamato de la presente invención pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos o ejes estereogénicos, por ejemplo, átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser adicionalmente mezclas de diastereómeros. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, debe entenderse que se incluyen todos los isómeros ópticos y sus mezclas. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden aparecer en las formas *Z* y *E*; todas las formas isoméricas de los compuestos se incluyen en la presente invención. En estas situaciones, los enantiómeros individuales (formas ópticamente activas) pueden obtenerse por síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos además puede lograrse, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales tales como la cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, mediante el uso de, por ejemplo, una columna quiral de HPLC.

35 A menos que se especifique lo contrario, o se indique claramente en el texto, un modulador de glutamato de la presente invención incluye las formas de base libre o ácido libre del modulador, si las hay, así como también, todas y cada una de las formas de sales farmacéuticamente aceptables del modulador. Tales formas de sales incluyen derivados del modulador, en los que el compuesto original se modifica al producir sales de adición de ácidos o bases no tóxicas del mismo, y además incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, que incluyen hidratos, de tales compuestos y tales sales. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales de adición alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas y sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales de ácido no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico; otras sales inorgánicas aceptables incluyen sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio, y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio; y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores.

45 Las sales orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, HOOC- (CH₂)_n-COOH donde *n* es 0-4; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de *N,N'*-dibenciletilendiamina; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato y glutamato, y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores.

55 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante el uso de técnicas convencionales. Ventajosamente, estos compuestos se sintetizan convenientemente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles,

Como se usa en la presente memoria, los compuestos de la invención se definen que incluyen derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un "derivado o profármaco farmacéuticamente

aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, que, al administrarse a un receptor, sea capaz de proporcionar o proporciona (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención.

- 5 En consecuencia, la presente invención proporciona además profármacos de los compuestos de la invención, que son derivados que están diseñados para mejorar propiedades biológicas tales como absorción oral, aclaramiento, metabolismo o distribución compartimental. Tales derivaciones se conocen bien en la técnica.

10 Como el practicante experto comprende, los compuestos de la invención pueden modificarse al adjuntar funcionalidades adecuadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica y se incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimiento biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

15 El término "protegido" se refiere a la unión de un grupo químico adecuado (grupo protector) al grupo funcional designado. Los ejemplos de grupos protectores y grupos protectores de amino adecuados se describen en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2da. Edición, John Wiley and Sons, 1991; Fieser y Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1994; Paquette, ed. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995.

20 Ciertos derivados y profármacos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la invención cuando tales compuestos se administran a un individuo (por ejemplo, al permitir que un compuesto administrado por vía oral sea más fácilmente absorbido en la sangre), que tienen tasas de aclaramiento o perfiles metabólicos más favorables, o que mejoran el suministro de un compuesto de origen a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación con las especies de origen. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados en los que se añade a la estructura un grupo que mejora la solubilidad acuosa o el transporte activo a través de la membrana intestinal.

25 Los procedimientos y composiciones de la invención se refieren al uso de moduladores de glutamato para mejorar la actividad de un inhibidor de la recaptación de serotonina ("SRI"). Los SRI, que incluyen los SRI selectivos ("SSRI") son bien conocidos en la técnica y se usan ampliamente en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, así como también, en el tratamiento de otros trastornos mentales. En un aspecto de la invención, la actividad de un SRI se mejora en un individuo que lo necesita. El procedimiento comprende la coadministración al individuo de un modulador de glutamato y un SRI, en el que el modulador de glutamato se administra en una cantidad suficiente para normalizar los niveles de glutamato sináptico en el individuo, lo que resulta de ese modo en una mayor actividad del SRI en el individuo que la que ocurriría en la ausencia de coadministración del modulador de glutamato. En una realización específica de la invención, el SRI es citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazepina, clomipramina o combinaciones con otros medicamentos psicotrópicos, que incluyen un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoaminooxidasa, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-norepinefrina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, un inhibidor de la recaptación del antagonista de serotonina-2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, un agente antimaníaco o una combinación de uno o más de los anteriores.

40 Los procedimientos y composiciones de la presente invención se usan para tratar individuos de cualquier especie de mamífero, lo que incluye el ganado doméstico, tales como caballos, vacas, ovejas, cerdos, cabras, bisontes, animales experimentales modelo, tales como ratones, ratas, cobayas y conejos, animales domésticos como perros y gatos y seres humanos. Los procedimientos y composiciones se usan, preferentemente, para tratar seres humanos.

El término "tratar" como se usa en la presente memoria se refiere a la disminución o alivio de los síntomas de un trastorno particular en un individuo o la mejora de una medida comprobable asociada con un trastorno particular.

45 En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la recaptación de serotonina y un modulador de glutamato. Una realización alternativa proporciona composiciones que comprenden un inhibidor de la recaptación de serotonina, un modulador de glutamato y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del compuesto y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

55 Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato aluminico, lecitina, sistemas de suministro de fármaco autoemulsionantes (SEDSS) tales como d- α -tocoferol, polietilenglicol 1000 succinato, surfactantes usados en las formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales u electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato

de potasio, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α , β , y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como las hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen las 2 y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados pueden usarse además de manera ventajosa para mejorar el suministro de compuestos de la invención.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo convencional no tóxico aceptable farmacéuticamente. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones aceptables farmacéuticamente para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica mediante el uso de dispersantes o agentes humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. En adición, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil que incluyen mono o diglicéridos. Los ácidos grasos, tal como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener además un alcohol de cadena larga como diluyente o dispersante tal como las descritas en la Farmacopea Helvética (Ph. Helv.) o un alcohol similar, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Además, pueden usarse otros surfactantes comúnmente usados tales como los Tween o Span y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, o de otro tipo farmacéuticamente aceptables para los propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma oral y en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluyen, pero sin limitarse a, cápsulas, tabletas, y suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, además, se adicionan agentes lubricantes, tal como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse determinados edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse además en la forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mediante mezcla de un compuesto de la presente invención, con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación en forma tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxi-etileno y polioxi-propileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la formulación farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse además tópicamente al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación adecuada de enema. En la presente invención se incluyen además parches transdérmicos tópicos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, mediante el empleo de alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes que se conocen en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar presentes convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará en dependencia del huésped que se trata, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del cien por ciento, esta cantidad variará en algunas realizaciones de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, en algunas realizaciones de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, y en algunas realizaciones de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado en la presente invención, o el éster, sal o amida de este, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, afección, salud general e historia médica anterior del paciente a tratar, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario de experiencia ordinaria en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la invención, empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que el efecto deseado se logre.

Generalmente, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente.

Si se desea, la dosis diaria eficaz de la composición terapéutica puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas separadas en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En determinadas realizaciones de la presente invención, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto activo se administrará una vez al día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se administran solos o se coadministran con otro agente terapéutico. Como se usa en la presente memoria, la expresión "coadministración" se refiere a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes de manera que se obtenga el efecto deseado. Por ejemplo, el segundo compuesto se administra mientras que el compuesto terapéutico administrado previamente todavía es eficaz en el cuerpo (por ejemplo, los dos compuestos son eficaces simultáneamente en el paciente, lo cual puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse en la misma formulación o en una formulación separada, ya sea de forma concomitante o secuencial. Por lo tanto, un individuo que recibe tal tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos. La coadministración incluye la administración simultánea o secuencial de dos o más compuestos.

En determinadas realizaciones, un modulador de glutamato de la presente invención se coadministra con un inhibidor de la recaptación de serotonina. El inhibidor de la recaptación de serotonina es, por ejemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazepina, clomipramina o combinaciones con otros medicamentos psicotrópicos, que incluyen un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoaminoxidasa, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-norepinefrina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, un inhibidor de la recaptación del antagonista de serotonina-2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, un agente antimaníaco o una combinación de uno o más de los anteriores.

Los moduladores de glutamato de la presente invención pueden atenuar de forma útil la liberación presináptica de glutamato o normalizar, potenciar o potenciar la captación de glutamato por la glía. Sin pretender estar ligado a la teoría, se cree que los agentes que reducen la hiperactividad del glutamato, o sus consecuencias, en el sistema nervioso central podrían ser eficaces como intervenciones terapéuticas. Ver, por ejemplo, Pittenger y otros, *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 3:69-81, 2006. Tales agentes son especialmente útiles en el tratamiento de individuos con trastorno obsesivo-compulsivo y, en particular, aquellos individuos que son resistentes al tratamiento con otros agentes, tales como inhibidores de la recaptación de serotonina. Coric y otros, *Psychopharmacology*. 167:210-220, 2003. Coric y otros, *Biological Psychiatry*. 58:424-428, 2005.

En algunas realizaciones de la invención, los moduladores de glutamato de la invención atenúan la liberación presináptica de glutamato. Por ejemplo, el riluzol está aprobado por la FDA como neuroprotector en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica ("ALS"). La farmacología del riluzol incluye: 1) un efecto inhibidor sobre la liberación de glutamato, 2) inactivación de los canales de sodio dependientes del voltaje, y 3) capacidad para interferir con los eventos intracelulares que siguen a la unión del transmisor a los receptores de aminoácidos excitadores. Ver

Physician's Desk Reference, 59na Ed, 744-746, 2005, Thomson, Montvale, NJ. En algunas realizaciones de la invención, los moduladores de glutamato de la invención normalizan, mejoran o potencian la captación de glutamato por la glía. Por ejemplo, *N*-acetilcisteína se usa ampliamente por sus propiedades antioxidantes y como antídoto para la toxicidad del acetaminofén. Ver la patente de Estados Unidos núm. 6,566,401. También modula el glutamato del CNS (Pittenger y otros, The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 3:69-81, 2006) y es eficaz en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo refractario al SRI (ver más abajo). Sin pretender estar ligado a la teoría, la *N*-acetilcisteína puede provocar la liberación glial de glutamato en el espacio extrasináptico, donde puede estimular los receptores de glutamato metabotrópicos inhibidores en las terminales nerviosas glutamatérgicas y así reducir la liberación sináptica de glutamato. Pittenger y otros, The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 3:69-81, 2006. La *N*-acetilcisteína puede proteger además las células gliales contra la toxicidad del glutamato, reponer los niveles de glutatión y atenuar los niveles tóxicos de glutamato. *Id.* En algunas realizaciones de la invención, los moduladores de glutamato de la invención aumentan la expresión, actividad o función de al menos un transportador de glutamato en la glía. Por ejemplo, los antibióticos β -lactámicos regulan positivamente el transportador de captación de glutamato glial y muestran efectos neuroprotectores en un modelo de ratón de ALS. Rothstein y otros, Nature, 433:73-77, 2005.

Será fácilmente evidente para un experto en las técnicas relevantes que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los procedimientos y aplicaciones descritos en la presente memoria pueden realizarse sin apartarse del ámbito de la invención o de cualquier realización de esta. Una vez descrita en detalle la presente invención, la misma se comprenderá de forma más clara como referencia a los siguientes ejemplos, los que se incluyen adjuntos solo para propósitos de ilustración y no pretenden ser limitantes de la invención.

Ejemplo 1

Aumento de riluzol en el trastorno obsesivo compulsivo resistente al tratamiento

Se reclutaron trece pacientes de la Clínica de Investigación de OCD de Yale. Las características de los pacientes y el estado de pacientes hospitalizados/ambulatorios se enumeran en la Tabla 1. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones Humanas de la Universidad de Yale, New Haven, Connecticut. Los pacientes de entre 18 y 65 años con un diagnóstico primario de OCD en el DSM-IV que no habían respondido clínicamente en al menos ocho semanas de tratamiento con los SRI fueron elegibles para participar en el estudio. El fracaso del tratamiento se definió mediante una puntuación de la escala obsesiva compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) > 16 a pesar de al menos ocho semanas de tratamiento con la dosis máxima tolerada de un medicamento SRI. Además, los síntomas del OCD debían estar presentes durante al menos un año y al menos ser de gravedad moderada en el ítem de gravedad de la enfermedad de la escala de impresión clínica global. Se excluyeron de la participación en el estudio a los pacientes con un trastorno psicótico primario, psicocirugía previa para OCD, uso de sustancias ilícitas durante el último mes, trastorno convulsivo, traumatismo craneoencefálico significativo, enfermedades médicas agudas o LFT basales elevados (es decir, más del doble de los límites superiores de lo normal). Los diagnósticos se confirmaron mediante el uso de la entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV. La depresión mayor fue el diagnóstico comórbido más común, que ocurre en 10 de los 13 pacientes. Los pacientes debían haber fallado al menos ocho semanas de tratamiento con su medicación SRI actual. Los medicamentos psicotrópicos concomitantes se permitieron solo si se prescribían en una dosis estable durante al menos un mes antes de comenzar el ensayo.

La duración del estudio fue inicialmente de seis semanas. Después de que los resultados de los sujetos iniciales sugirieran una respuesta terapéutica continua con el tiempo, el estudio se extendió a nueve semanas y luego a doce semanas.

El riluzol se inició y se mantuvo a una dosis de 50 mg dos veces al día. Los sujetos se evaluaron semanalmente con escalas de calificación administradas por el médico: Y-BOCS, ítem de Impresión Clínica Global/Mejora Global (CGI/GI), Inventario de Depresión de Hamilton (HAM-D) e Inventario de Ansiedad de Hamilton (HAM-A). Las pruebas de función hepática se controlaron al inicio y cada tres semanas durante todo el estudio. Debido al tiempo variable de tratamiento (6-12 semanas), Y-BOCS, HAM-D y HAM-A se analizaron en SAS PROC MIXED mediante el uso de modelos de efectos mixtos con el tiempo (inicio hasta la semana 9) como efecto fijo y una matriz de patrón de varianza-covarianza estructurada (Gueorguieva y Krystal, Archives of General Psychiatry 61: 310-317, 2004; Brown y Prescott, Applied Mixed Models in Medicine, John Wiley & Sons 1999; Nueva York, NY). Se analizó CGI/GI mediante el uso del mismo modelo con el tiempo (inicio hasta la semana 7) como efecto fijo. Se seleccionó la matriz de varianza-covarianza que mejor se ajustaba de acuerdo con el criterio de información de Akaike.

Resultados

Trece pacientes ingresaron al estudio y solo un sujeto, un respondedor al tratamiento, abandonó en la semana nueve debido a una situación familiar. En la Tabla 2 se muestran los ensayos previos de tratamiento con SRI, el historial de estrategias de aumento, la terapia cognitivo-conductual previa, la dosis de medicamentos concomitantes y las variables de resultado para cada paciente. El número medio de ensayos de medicación fallidos anteriormente incluyó 3,5 ($\pm 1,7$) ensayos de SRI/SNRI/TCA y 1,3 ($\pm 1,5$) ensayos de aumento de antagonistas de la dopamina. Además, doce de trece sujetos fallaron en ensayos previos de terapia cognitivo-conductual. Las dosis medias de

medicamentos concomitantes durante el estudio, dosificados solos o en combinación, incluyeron: fluoxetina 80 mg (n=4), clomipramina 262,5 mg (n=4), escitalopram 20 mg (n=2), fluvoxamina 300 mg (n=3), buspirona 30 mg (n=1), risperidona 5 mg (n=1), olanzapina 11,3 mg (n=2), quetiapina 50 mg (n=1) y clonazepam 1,3 mg (n=5). La puntuación media de Y-BOCS de los pacientes que ingresaron al estudio fue 30,7 ($\pm 6,6$), lo que indica síntomas graves de OCD. Los datos de un paciente se publicaron previamente como un informe de caso (Coric y otros 2003).

La Figura 1 ilustra la puntuación media de Y-BOCS para todos los participantes del estudio. La Y-BOCS media para el grupo al inicio fue de 30,7 ($\pm 6,6$) y al final del estudio fue de 17,7 ($\pm 8,6$), lo que representa una reducción general de 42 % para toda la cohorte. Las puntuaciones de Y-BOCS mejoraron significativamente con el tiempo ($F_{1,11,1}=19,78$, $p=0,001$). Siete de trece pacientes (54 %) demostraron una reducción > 35 % en las puntuaciones de Y-BOCS. Cinco de trece pacientes (39 %) se clasificaron como respondedores al tratamiento, según lo definido por una reducción de 35 % o más en la Y-BOCS inicial, una Y-BOCS final de 16 o menos y el consenso de los médicos tratantes. La reducción porcentual en las puntuaciones de Y-BOCS iniciales al finalizar el estudio varió entre el 38-76 % en los respondedores. Dos de los cinco respondedores se caracterizaron predominantemente por comportamientos de acumulación. Las puntuaciones CGI/GI administradas por el médico mejoraron significativamente con el tiempo ($F_{1,16,2}=20,99$, $p=0,0003$). La CGI/GI inicial media fue de 4 (± 0), CGI/GI de la semana 6 fue de 3,2 ($\pm 0,6$), CGI/GI de la semana 9 fue de 2,66 ($\pm 0,5$) y CGI/GI de la semana 12 fue de 2,33 (± 1).

HAM-D media al inicio fue de 30 ($\pm 13,7$) y al final del estudio fue de 19,7 ($\pm 6,0$). Figura 2. Las puntuaciones de HAM-D para todo el grupo mejoraron significativamente con el tiempo ($F_{1,10,8}=9,12$, $p=0,012$); seis de trece pacientes demostraron mejoras clínicamente significativas en las puntuaciones HAM-D con reducciones de 36-83 % en las puntuaciones HAM-D iniciales al final del estudio. HAM-A media al inicio fue de 18,2 ($\pm 6,2$) y al final del estudio fue de 12 ($\pm 2,5$). Las puntuaciones de HAM-A mejoraron significativamente con el tiempo ($F_{1,11,2}=7,9$, $p=0,017$). El riluzol fue bien tolerado y no se observaron eventos adversos graves. Se observaron aumentos asintomáticos y transitorios en al menos un LFT en cuatro de trece pacientes. Un paciente experimentó un aumento de nueve veces en ALT; repetir ALT en ese paciente reveló un aumento de cuatro veces que se normalizó en dos veces los límites superiores de lo normal en la semana tres. Las medias de AST, ALT y Alk Phos al inicio fueron 19,1 ($\pm 5,7$), 22,9 ($\pm 12,3$), 75 ($\pm 13,5$), respectivamente; la media de AST, ALT y Alk Phos en la semana seis fueron 22 ($\pm 13,84$), 35,3 ($\pm 28,3$), 83,7 ($\pm 24,4$).

Un grupo de control de pacientes solo con depresión resistente al tratamiento también mostró una mejora significativa de las puntuaciones de HAM-D en respuesta al riluzol en este estudio. Ver la Figura 3 y 4.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con OCD tratados con riluzol además de SRI

No. de paciente/ edad (años)/ Sexo/ Etnia	Edad al inicio del OCD	Duración del OCD (años)	Tipo de síntomas del OCD	Diagnósticos comórbidos	Historia familiar psiquiátrica
001	11	23	Agr, sex	MDD	OCD (p abuelo); anorexia (hermana)
002/53/F/W [‡]	48	5	Agr, sex	MDD, Tic	Suicidio (p abuelo, p tío)
003/29/M/W	10	19	Agr, ctm, rel, Imp/lvd, cmp, cnt, nds	MDD, Tic	OCD (padre)
004/50/F/W	23	27	Sim/ext, ord/arr	MDD	Ninguna
005/36/M/W [‡]	22	14	Cmp, rpt, nds	Ninguna	OCD (padre); MDD (madre); Trastorno de pánico (padre); GAD (hermano, hermana)
006/23/F/W [‡]	22	1	Som, ctm, Imp/lvd	MDD	Ninguna
		31	Hrd, sim/ext, cmp, rpt, cnt, ord/arr, nds	Ninguna	OCD (madre); abuso de alcohol (padre)
008/30/M/W [‡]	16		Agr, sex, rel,- cmp, cnt	MDD	Ninguna
			Hrd, rel	MDD	Ninguna
			Lmp/lvd, cnt, sim/ext, cmp, cnt, rpt, hrd	MDD	OCD (abuelo m); esquizofenia (p abuela)

	Ctm, hrd, Imp/lvd, cmp, sim/ext	Ninguna	Ninguna
8	Cmp, sim/ext, rpt, ord/arr, ndt	MDD	Ninguna
29	Sim/ext, ctm, Imp/lvd, hrd, cmp, rpt, ord/arr, nds	MDD	MDD (padre, m abuela + padre, p tía + tío); abuso de alcohol (padre)

OCD, trastorno; MDD, trastorno de depresión mayor; GAD, trastorno de ansiedad generalizada; Pánico, trastorno de pánico; Tic, trastorno de tic; M, hombre; F, mujer; W, caucásico; AA, afroamericano; m, materna; p, paterno; Agr indica agresivo; sim/ext, simetría/exactitud; cmp, comprobando; nds, necesidad de saber; rpt, repitiendo; ord/arr, ordenar/arreglar; ctm, contaminación; Imp/lvd; limpieza/lavado; som, somático; rel, hoar cnt, conteo; ndt, necesidad de tocar, golpear o frotar; y sexo, sexual. [‡]Tr nt

Tabla 2. Datos de tratamiento de pacientes con OCD tratados con riluzol en adición a SRI

Pt	No. de medicación anteriores	Ensayos previos de tratamiento con SRI	Aumento neuroleptico previo	Terapia conductual previa	SRI actual	Dosis diaria de SRI	Medicamentos concomitantes	CGI de respuesta al tratamiento	Puntuación de YBOCS antes/después	Puntuación de HAM-D antes/después	Puntuación de HAM-A antes/después
1 ^b	4	Citalopram, fluvoxamina, venlafaxina	Sí	Sí	Fluvoxamina	300 mg	Clonazepam 1 mg qhs	3	19/1 1*	52/3 3*	22/2 - 0
2 ^b	3	Sertralina	Sí	No	Clomipramina	350 mg	Olanzapina 7,5 mg qhs	4	18/1 4*	37/2 5	18/1 5
3 ^b	6										3*
											4/3
	4				e						4/1 4
6 ^a											5/8
7 ^c											3/1
8 ^c					e						2/1
9 ^c	3			Sí							9/1 *
				Sí							9/1
				Sí							1/4
											8/1 *
				Sí	ina						4/9

e, clomiprami

YBOCS, Ham-D obsesivo de Yale Brown, Escala de calificación de ansiedad de depresión de Hamilton; CGI, impresiones clínicas globales; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qid, cuatro veces al día; qhs, administrado a la hora de acostarse *: > 35% reducción en escalas de calificación pre/post

a: 6 semanas de duración del estudio

b: 9 semanas de duración del estudio

c: 12 semanas de duración del estudio

c-: Sujeto inscrito para el estudio de 12 semanas, respondió al tratamiento y abandonó el estudio en la semana 9 debido a la situación familiar (representa el único abandono del estudio)

Discusión

Este estudio sin enmascaramiento sugiere que la atenuación directa de la actividad glutamatérgica puede ser eficaz en el OCD resistente al tratamiento. Además, las mejoras observadas en las puntuaciones de Y-BOCS, HAM-D y HAM-A después de la adición de riluzol son consistentes con informes clínicos recientes que sugieren que la modulación de las vías glutamatérgicas mediante el uso del agente antiglutamatérgico riluzol puede aliviar los síntomas de la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo (Coric y otros, *Psychopharmacology* 167:210-220, 2003; Sanacora y otros, *Am J Psychiatry*. 161(11):2132, 2004; Zarate y otros, *Am.J. Psych.* 161:171-4, 2004).

Se ha observado que el tratamiento eficaz del OCD con medicamentos SRI conduce a una reducción del tono glutamatérgico en la red CST (Rosenberg y otros, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 39(9):1096-103, 2000). Aunque el OCD se ha asociado con una mayor actividad en la red CST, es posible que no esté asociado con un aumento global de la función glutamatérgica. De hecho, un informe reciente muestra concentraciones reducidas de glutamato en la circunvolución del cíngulo anterior tanto en el OCD como en la depresión mayor (Rosenberg y otros, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43(9):1146-53, 2004). Se requieren más estudios para determinar si el riluzol se dirige preferentemente a los componentes del circuito CST o tiene un efecto más global. Además, la función del glutamato en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad aún no se ha dilucidado. La relación entre los niveles de glutamato o Glx medidos con ¹H-MRS y la tasa de neurotransmisión glutamatérgica también está lejos de ser clara (Seibyl y otros, *Neurobiology of Mental Illness*, Charney y otros, Eds., Imprenta Univ. Oxford, NY, 170-189, 2001). El glutamato está presente en todas las células cerebrales, donde participa en una serie de funciones celulares no relacionadas con la neurotransmisión. Si bien el glutamato es el sustrato de la neurotransmisión glutamatérgica, no está claro si aumentan o disminuyen los niveles de glutamato medidos por ¹H-MRS refleja una mayor liberación de glutamato sináptico. Se desconoce el grado en que el glutamato sináptico o extrasináptico contribuye a la señal de glutamato de ¹H-MRS. Presumimos que el riluzol puede reducir el glutamato sináptico al atenuar las elevaciones de los niveles de glutamato extrasináptico que pueden surgir como consecuencia de la alteración de la captación de glutamato glial (Sanacora y otros, *Ann. NY Acad. Sci.* 1003:292-308, 2003). Por tanto, la eficacia antidepressiva del riluzol podría ser coherente con los estudios que describen elevaciones (Sanacora y otros, *Arch. Gen. Psychiatry*, 61:705-713, 2004) o disminuciones (Auer y otros, *Biol. Psychiatry* 47(4):305-13, 2000) en los niveles de glutamato cortical. Se necesitarán estudios futuros que empleen ¹³C-MRS que pueda separar las tasas metabólicas glial y neuronal para definir la naturaleza de las alteraciones glutamatérgicas en el OCD y la depresión (Lebon y otros, *J. Neurosci.* 22(5): 1523-31, 2002; Shen y otros, *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 96(14):8235-40, 1999).

La enfermedad psiquiátrica comórbida más común en el estudio actual fue el trastorno de depresión mayor (MDD). Los estudios sugieren que la presencia de MDD en pacientes con OCD afecta negativamente el resultado del tratamiento (Foa y otros, *J. Consult. Clin. Psychol.* 51:287-297, 1983; Overbeck y otros, *J. Clin. Psiquiatría* 63:1106-1112, 2002). Con estimaciones recientes de la comorbilidad entre OCD y MDD que van de 21 a 54 % (Abramowitz, *J. Clin. Psychol.* 60: 1133-1141, 2004), el porcentaje más alto de lo esperado de sujetos de estudio con estos trastornos comórbidos (77 %) probablemente refleja la gravedad de la resistencia al tratamiento en nuestra población de estudio. Es importante señalar que la eficacia del aumento de riluzol en el OCD resistente al tratamiento se mantuvo significativa incluso cuando covaría la magnitud del efecto antidepressivo en el estudio actual. La observación clínica de que los SRI, los antagonistas de la dopamina y ahora el riluzol son útiles tanto para el estado de ánimo como para los síntomas del OCD sugiere una superposición parcial entre la fisiopatología de estos trastornos.

El riluzol fue bien tolerado en nuestro estudio y ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos. El riluzol generalmente se asocia con elevaciones transitorias de las LFT; más de 50 % de los pacientes tratados con riluzol experimentan elevaciones en al menos una medida de LFT y aproximadamente 2 % experimentan elevaciones de LFT superiores a cinco veces el límite superior de lo normal (Aventis 2004). De acuerdo con la *Referencia de escritorio del médico*, las LFT deben controlarse todos los meses durante los primeros tres meses de tratamiento, cada tres meses durante el resto del primer año y después periódicamente. Las LFT séricas deben controlarse con mayor frecuencia en pacientes que desarrollan elevaciones. La terapia con riluzol se suspendió por elevaciones de LFT > 5 veces lo normal en los ensayos de campo de ALS. En el estudio actual, un paciente demostró un aumento asintomático de ALT que excedió nueve veces lo normal, pero ALT disminuyó rápidamente con la repetición de las pruebas y un control semanal cuidadoso. Las LFT se controlaron cada tres semanas en el estudio actual y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que desarrollaron elevaciones significativas.

Este estudio tiene varias limitaciones, que incluyen su diseño sin enmascaramiento, un número relativamente pequeño de pacientes, la falta de un lavado antes del inicio del riluzol y el tratamiento concomitante con medicamentos psicotrópicos estándar. El uso de medicamentos concomitantes hace imposible determinar si la respuesta al tratamiento se debió al riluzol solo o su combinación con otros medicamentos. Este estudio tampoco aborda los efectos a largo plazo del tratamiento con riluzol. Finalmente, se requirió que los pacientes tuvieran regímenes de medicamentos estables durante solo cuatro semanas antes del inicio del estudio, lo que plantea la posibilidad de que algunos de los efectos del tratamiento representaran una respuesta tardía al inicio más temprano de otros medicamentos. A pesar de estas limitaciones, la mejora significativa en las puntuaciones de Y-BOCS en esta población resistente al tratamiento sugiere que la adición de riluzol puede tener un beneficio clínico práctico en

pacientes con OCD. Además, la eficacia del riluzol en el estudio actual tiene importantes implicaciones teóricas para la función potencial de los sistemas glutamatérgicos en el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo. Se justifica la realización de futuros estudios controlados con placebo en poblaciones más grandes para realizar un seguimiento de estos prometedores hallazgos preliminares.

5 Ejemplo 2

Uso de agentes moduladores del glutamato para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y la tricotilomanía

Se realizó un estudio de trece pacientes con síntomas de ansiedad y estado de ánimo. La ansiedad basal de los pacientes se midió mediante el uso de la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A). La HAM-A es una escala de calificación desarrollada para cuantificar la gravedad de la sintomatología de ansiedad, que se usa a menudo en la evaluación de fármacos psicotrópicos. Consta de 14 ítems, cada uno definido por una serie de síntomas. Cada ítem se califica en una escala de 5 puntos, que varía de 0 (no presente) a 4 (grave). Después, los pacientes se trataron con riluzol, un agente modulador del glutamato, y se realizó un seguimiento semanal de HAM-D.

Procedimientos. Trece pacientes de entre 18-65 años con síntomas de ansiedad se trataron con la adición de riluzol a su farmacoterapia existente. Las puntuaciones del Inventario de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) se obtuvieron semanalmente.

Resultados: Trece participantes del estudio recibieron 50 mg de riluzol dos veces al día. Las puntuaciones de HAM-A para el grupo mejoraron significativamente con el tiempo ($F_{1,10,8}=9,12$, $p=0,012$; $F_{1,11,2}=7,9$, $p=0,017$, respectivamente). El riluzol fue bien tolerado y no se observaron efectos adversos graves. La Figura 5 muestra las puntuaciones de HAM-A antes y después del tratamiento para cada sujeto de estudio. Sujetos P3, P5, P6, P7, P11, P12 con $\geq 35\%$ de reducción en las puntuaciones de HAM-A después del tratamiento del estudio con riluzol. La Figura 6 muestra las puntuaciones medias de HAM-A antes y después del tratamiento para cada sujeto de estudio. Trece participantes del estudio recibieron 50 mg de riluzol dos veces al día. Las puntuaciones de HAM-A para el grupo mejoraron significativamente con el tiempo ($F_{1,10,8}=9,12$, $p=0,012$; $F_{1,11,2}=7,9$, $p=0,017$, respectivamente). HAM-A media antes del tratamiento=18,2 $\pm$ 6,2 y HAM-A media posterior al tratamiento=12,8 $\pm$ 7,2.

Conclusiones: El riluzol parece tener importantes propiedades ansiolíticas. La adición de riluzol parece tener un beneficio clínico práctico en pacientes con síntomas de ansiedad.

Sumario

Tomados en conjunto, estos hallazgos demuestran la utilidad del riluzol y/o agentes moduladores del glutamato como agentes ansiolíticos en el tratamiento de la ansiedad.

Tricotilomanía

Reporte de un caso: La Sra. Z es una mujer con un largo historial de tricotilomanía que no respondió al tratamiento previo con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina. Estaba siendo tratada con 30 mg de Lexapro y no pudo demostrar una respuesta al tratamiento. El tratamiento con riluzol se inició con 50 mg dos veces al día y se tituló a 100 mg dos veces al día. La Sra. Z demostró una reducción marcada en los síntomas de tricotilomanía como evidencia de reducciones clínicamente significativas en la Escala de tirones de cabello del Hospital General de Massachusetts (MGH) y la Escala de Tricotilomanía del Instituto Psiquiátrico (PITS). La Figura 7 muestra una reducción de 74 % en la puntuación de PITS después de 6 semanas de tratamiento con la adición de riluzol. La Figura 8 muestra las puntuaciones de la Escala de tirones de cabello del Hospital General de Massachusetts (MGH) antes y después del tratamiento con riluzol. Hubo una reducción $> 35\%$ en la puntuación de la escala de tirones de MGH después de 12 semanas de tratamiento con riluzol. La Sra. Z experimentó un cese de los síntomas de la tricotilomanía.

Sumario

Este caso clínico demuestra la utilidad del riluzol y/o agentes moduladores del glutamato en el tratamiento de la tricotilomanía.

Ejemplo 3

Efectos beneficiosos del agente antiglutamatérgico riluzol en un paciente diagnosticado de tricotilomanía

La tricotilomanía (TTM) es un trastorno del control de los impulsos caracterizado por tirones compulsivos de los pelos. Si bien la incidencia de tirarse los pelos es bastante alta en algunas poblaciones, menos del 1 % de la población cumple todos los criterios para la TTM (Christensen y otros, J. Clin. Psychiatry 52(10):415-7, 1991; King y otros, J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 38(12):1470-1, 1995; Walsh y McDougale, Expert Opin. Pharmacother. 6(6):975-84, 2005). Los casos graves pueden provocar calvicie y una discapacidad social marcada. Aunque la TTM se clasifica como un trastorno de control de impulsos, algunos médicos conceptualizan la TTM como parte de un espectro de trastornos caracterizados por un comportamiento compulsivo, que incluye el trastorno obsesivo

compulsivo (OCD) y el síndrome de Tourette. La hipótesis de que la TTM y el OCD están relacionados etiológicamente se basa en gran medida en la similitud fenomenológica, los altos niveles de comorbilidad y una mayor prevalencia de OCD en familiares de primer grado de probandos de TTM. Aunque la propuesta de que el OCD y la TTM son trastornos relacionados se mantiene controvertida, ha motivado ensayos de estrategias farmacológicas conocidas por su eficacia en el OCD en pacientes con TTM. El tratamiento con SSRI de TTM ha mostrado resultados inconsistentes: dos estudios doble ciego controlados con placebo de fluoxetina no han demostrado ningún beneficio consistente (Streichenwein y otros, *Am. J. Psychiatry* 152: 1192-1196, 1995; Christenson y otros, *Am. J. Psychiatry* 148:1566-1571, 1991; Stanley y otros, *J. Clin. Psychiatry* 52:282, 1991; Stanley y otros, *J. Clin. Psychopharmacol.* 17(4):278-83, 1997; revisado en Walsh y McDougale, *Expert Opin. Pharmacother.* 6(6):975-84, 2005); mientras que la clomipramina, un antidepresivo tricíclico con una fuerte actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, ha mostrado beneficios en TTM en algunos estudios clínicos, aunque en algunos estudios la mayoría de los pacientes parecen recaer después de semanas o meses de tratamiento continuo (por ejemplo, Swedo y otros, *N. Engl. J. Med.* 321(8):497-501, 1989; Swedo y otros., *N. Engl. J. Med.* 329(2): 141-2, 1993; revisado en Walsh y McDougale, *Expert Opin. Pharmacother.* 6(6):975-84, 2005). El aumento del tratamiento con SSRI con antipsicóticos atípicos, que es eficaz en algunos casos de OCD resistente a los SSRI, ha mostrado una disminución significativa de tirones de cabello en algunos informes de casos y pequeñas series sin enmascaramiento (revisadas en Walsh y McDougale, *Expert Opin. Pharmacother.* 6(6):975-84, 2005).

Las observaciones preclínicas y clínicas sugieren que la actividad desregulada del glutamato puede contribuir al OCD fisiopatológico, y hemos observado beneficios de los fármacos que modulan la neurotransmisión glutamatérgica en estudios preliminares (Pittenger y otros, *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 3:69-81, 2006). En particular, encontramos que el fármaco antiglutamatérgico riluzol (Rilutek, Aventis Pharmaceuticals), que se cree que reduce el glutamato sináptico, es beneficioso para los pacientes con OCD refractario en un ensayo inicial sin enmascaramiento (Coric y otros, *Psychopharmacology*, 167:219-220, 2003.; Coric y otros, *Biol. Psychiatry*, 58:424-428, 2005). A continuación, describimos el uso exitoso de riluzol en un paciente con TTM crónica grave.

La Sra. B es una mujer de 53 años con antecedentes de TTM y depresión mayor recurrente desde la adolescencia. Los ensayos previos de tratamiento adecuado sin efectos duraderos incluyeron: terapia cognitivo-conductual con médicos experimentados, SSRI (fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram) y otros antidepresivos (bupropión, clomipramina, venlafaxina). El período más largo de abstinencia para tirarse el cabello fue un período de tres semanas a fines de la década de 1980 durante un ensayo inicial de SSRI, pero los síntomas regresaron poco después. En el momento de la presentación en nuestra clínica, la Sra. B estaba tomando escitalopram 30 mg al día sin beneficio para sus síntomas de tirones de cabello o depresivos, y pudo pasar como máximo dos días sin tirones.

La ubicación de los tirones de cabello se centró principalmente en el cuero cabelludo, y ella usó un postizo para cubrir la alopecia frontal resultante. La Sra. B caracterizó su angustia por tirarse el cabello de moderada a grave. El tirarse el cabello en el momento de la presentación fue grave, según lo cuantificado por una puntuación de 23 en la Escala de tricotilomanía del Instituto Psiquiátrico (PITS) y una puntuación de 17 en la Escala de tirones de cabello del Hospital General de Massachusetts (MGH) (ver Figura 9). Ella informó además estado de ánimo deprimido, impotencia, desesperanza, disminución de la concentración, disminución del interés en las actividades, falta de energía, insomnio y sentimientos de culpa y vergüenza extremas. Su índice de depresión de Hamilton (HAM-D) en la presentación fue 26.

Después de obtener el consentimiento informado para el uso no aprobado, iniciamos el tratamiento clínico con riluzol a 50 mg dos veces al día. Experimentó una disminución inicial en el tirón del cabello, pero después experimentó un resurgimiento de los síntomas. En el transcurso de tres meses, su riluzol se tituló hacia arriba a 150 mg y después a 200 mg al día para enfocar su TTM residual y síntomas depresivos. La depresión mejoró rápidamente, su HAM-D disminuyó a 7 en la semana 16 (ver Figura 9). Con la titulación ascendente de riluzol, su impulso de tirar desapareció por completo, con una caída correspondiente en sus calificaciones de TTM (ver Figura 9).

En un seguimiento reciente (72 semanas después de iniciar el tratamiento con riluzol), la Sra. B había continuado con una dosis estable de 100 mg dos veces al día de riluzol e informó que la necesidad de tirarse del cabello seguía siendo mínima y fácilmente ignorada. Además, su mejoría en el estado de ánimo persistió. El declive de la Sra. B en los comportamientos de tirarse el cabello se hizo fácilmente evidente además por el crecimiento significativo del cabello y la reducción continua en las escalas de calificación de TTM y síntomas depresivos (ver Figura 9). Su médico ambulatorio de toda la vida informó que la Sra. B no había podido mantener un período tan prolongado libre de tirones de cabello significativos, y descubrió que era más proactiva y asertiva socialmente, perspicaz y resistente a los factores estresantes externos que en cualquier momento en los veinte años anteriores.

Este caso ilustra la utilidad potencial de los agentes antiglutamatérgicos en el tratamiento de la tricotilomanía refractaria. Esto refleja la aparente utilidad informada previamente en estudios pequeños y series de casos en OCD (Coric y otros, *Psychopharmacology*, 167:219-220, 2003; Coric y otros, *Biol. Psychiatry*, 58:424-428, 2005), rascado cutáneo compulsivo (Sasso y otros, *J. Clin. Psychopharmacol.*, En prensa) y comportamiento autolesivo compulsivo (Pittenger y otros, *J. Clin. Psychiatry*. 66 (11):1492-3, 2005). Además, la mejora en su depresión refractaria al tratamiento se suma a la creciente literatura sobre la utilidad de los agentes antiglutamatérgicos en el tratamiento de la depresión (por ejemplo, Zarate y otros, *Am. J. Psych.* 161:171-4, 2004; Zarate y otros, *Biol. Psych.* 57:430-432,

2005; Sanacora y otros, Ann. N. Y Acad. Sci. 1003:292-308, 2003; Sanacora y otros, Am. J. Psychiatry. 161 (11):2132, 2004). Si bien el efecto dramático en su TTM previamente intratable, en el contexto de estudios previos que sugieren un papel del riluzol en el tratamiento de los síndromes de conducta compulsiva, argumenta a favor de un efecto directo de este agente modulador del glutamato en su tirón compulsivo del cabello, permanece como posible que la mejora de su TTM fuera secundaria a la marcada mejoría en su depresión (aunque históricamente en esta paciente la TTM había persistido incluso durante los períodos de mejoría del estado de ánimo). Aunque las generalizaciones hechas a partir de observaciones de casos únicos son intrínsecamente limitadas, nuestras observaciones en esta paciente sugieren que el riluzol y otros agentes moduladores del glutamato merecen un estudio adicional en el tratamiento de la TTM refractaria.

Ejemplo 4

Efectos beneficiosos del agente modulador del glutamato Riluzol sobre los trastornos alimentarios y los comportamientos patológicos de rascado cutáneo

La Sra. B era una mujer de 52 años con un largo historial de trastornos alimentarios, rascado cutáneo patológico, obsesiones, compulsiones, depresión y un diagnóstico previo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD). Diagnósticos de OCD. El trastorno depresivo mayor (MDD) y la anorexia nerviosa se confirmaron mediante la entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: versión para médicos. Hasler y otros, Psychiatry Res. 135(2):121-32, 2005. Su historia familiar fue significativa para la anorexia en su madre, el trastorno bipolar en su abuela materna y el alcoholismo en su hermano, padre y abuelo paterno.

Los trastornos alimentarios de la Sra. B comenzaron en la adolescencia y habían estado presentes durante toda la edad adulta. Alternaba entre períodos de severa restricción, que conducían a múltiples hospitalizaciones por falta de crecimiento, y períodos de atracones y purgas. En el período de varios meses antes de la admisión, la Sra. B comía una comida pequeña al día y se purgaba "una vez en un buen día, cuatro veces en un mal día". La Sra. B también describió un comportamiento prolongado de rascado cutáneo que era tan severo que conducía a infecciones faciales recurrentes que requerían el cuidado de un dermatólogo y terapia antibiótica ocasional. Cualquier defecto percibido en su rostro desencadenaría la necesidad de rascarse o apretar la lesión, y con frecuencia usaba pinzas o alfileres para este propósito. Evitaba las situaciones sociales debido a la "vergüenza" de la apariencia de su piel facial escoriada. En el momento de la entrevista inicial, la Sra. B tenía múltiples lesiones en diferentes etapas de curación sobre su rostro. Los síntomas del OCD de la Sra. B incluían comportamientos severos de acumulación, recolección y organización, así como obsesiones en torno a la higiene y la limpieza compulsiva.

La Sra. B había tenido previamente ensayos con varios antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRI], paroxetina, fluoxetina, citalopram, nefazodona y escitalopram; el inhibidor de la recaptación de serotonina/norepinefrina duloxetine y el antidepresivo tricíclico clomipramina) solo o en combinación con estabilizadores del estado de ánimo (litio y ácido valproico) y antipsicóticos (risperidona, ziprasidona y aripiprazol). En el momento de la hospitalización, había estado en un régimen estable de 40 mg de fluoxetina dos veces al día y 20 mg de amfetamina/dextroamfetamina dos veces al día durante dos meses.

La Sra. B fue admitida en la Unidad de Investigación en Neurociencia Clínica de las Instalaciones de Investigación Abraham Ribicoff (New Haven, CT). Después de dar su consentimiento informado para el uso de medicamentos no aprobados, se le añadió riluzol 50 mg dos veces al día a su fluoxetina. Dada la falta de síntomas prominentes del ADHD, la amfetamina/dextroamfetamina se redujo gradualmente y se suspendió durante tres semanas. El riluzol se aumentó a 100 mg dos veces al día justo antes del alta para maximizar el alivio de los síntomas. La Sra. B toleró bien el riluzol y solo se quejó de fatiga leve que se resolvió después de los primeros días de terapia. Las enzimas hepáticas se controlaron mensualmente y permanecieron estables. La Sra. B participó en terapia grupal e individual diaria, y se instituyó un plan de prevención de exposición y respuesta conductual para enfocarse en sus comportamientos obsesivos de planchado y limpieza. No hubo intervenciones conductuales específicas dirigidas a sus comportamientos alimentarios o de rascado cutáneo.

Los comportamientos alimentarios fueron monitoreados por el autoinforme del paciente y las observaciones del personal de tratamiento durante las comidas. No se registraron los pesos semanales, a petición de la paciente, debido a la ansiedad extrema que rodeaba la idea de conocer su peso. Los comportamientos de rascado cutáneo de la Sra. B fueron además monitoreados por el personal de tratamiento, y ella informó retrospectivamente la gravedad de estos comportamientos en la Escala de impacto de rascado cutáneo (SPIS), un instrumento de autoinforme validado de 10 ítems diseñado para medir el impacto psicosocial del rascado cutáneo repetitivo. Keuthen y otros, Psychosomatics 42(5):397-403, 2001. El OCD y los síntomas depresivos fueron seguidos semanalmente con la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS), la Escala de Calificación de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A) y la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D).

Los síntomas de la Sra. B mejoraron significativamente en el transcurso de cuatro semanas de aumento de riluzol. Con respecto a su comportamiento alimentario desordenado, inicialmente tuvo problemas con la selección del menú, informó múltiples alergias alimentarias falsas y tuvo dificultades para comer en público a las horas de comida programadas regularmente. Al final de su hospitalización, describió las siguientes mejoras: "Como y no me obsesiono con eso durante horas. Estoy bien comiendo en una mesa. Como cuatro veces al día. Ni siquiera tengo

ganas de vomitar". Durante la segunda semana de tratamiento, se purgó dos veces en un día. A partir de entonces, informó solo una única necesidad de vomitar, en la semana tres, que pudo reprimir. Con respecto a su comportamiento alimentario en general, la Sra. B informó al recibir el alta: "Ahora me siento como una persona normal".

La Sra. B también notó una mejora significativa en sus comportamientos de rascado cutáneo (ver Figura 10B). Dijo que su necesidad de rascado se hizo menos intensa y que ya no tenía que usar maquillaje para cubrir las lesiones faciales. Clínicamente, su piel se veía más saludable, sin áreas evidentes con excoriaciones. Al recibir el alta, informó que el comportamiento de rascado cutáneo "sigue ahí, pero es mejor". Esta mejora subjetiva fue consistente con las observaciones del personal de comportamientos atenuados de rascado cutáneo, notó mejoras en sus lesiones faciales durante el examen clínico directo y la comparación de fotografías de admisión/alta.

Las puntuaciones de la Sra. B en el Y-BOCS, HAM-A y HAM-D mejoraron de manera constante durante el curso del tratamiento (ver Figura 10A). Sus obsesiones y conductas compulsivas disminuyeron, y pudo reducir la cantidad de tiempo que dedicaba a limpiar, planchar y organizar. El día del alta, con respecto a sus síntomas de OCD, señaló: "Esto es lo más cercano a lo normal que me he sentido". Nunca había tenido tanta paz en mi cabeza". La Sra. B fue dada de alta con 100 mg de riluzol dos veces al día y 40 mg de fluoxetina dos veces al día.

Discusión

Estas observaciones clínicas sugieren la eficacia de un agente modulador del glutamato en el tratamiento de trastornos alimentarios y rascado cutáneo patológico. El glutamato participa de manera importante en la regulación de la conducta alimentaria. Burns y Ritter, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 56(1):145-9, 1997; Zeni y otros, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 65(1):67-74, 2000; Georgescu y otros, *J. Neurosci.* 25(11):2933-40, 2005. Hay datos sustanciales que implican al glutamato y al GABA en el control hipotalámico de la alimentación mediante la modulación del neuropéptido Y las neuronas que contienen pro-opiomelanocortina. Duva y otros, *Neurosci. Res.* 52(1):95-106, 2005; Kiss y otros, *Neuroreport* 8(17):3703-7, 1997; van den Pol, *Neuron* 40(6):1059-61, 2003. Los estudios clínicos han sugerido previamente la eficacia de los antagonistas del glutamato en las conductas alimentarias desordenadas. Mills y otros, *Qjm.* 91(7):493-503, 1998; McElroy y otros, *Am. J. Psychiatry* 160(2):255-61, 2003; DeBernardi y otros, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29(2):339-41, 2005. La evidencia preclínica y clínica de los efectos que se ven aquí en el comportamiento patológico de rascado cutáneo (PSP) es menos abundante. Arnold y colegas (*CNS Drugs* 15 (5):351-9, 2001) han revisado la literatura sobre enfoques farmacológicos para el tratamiento de la PSP, que incluye dos ensayos controlados aleatorios de fluoxetina (Simeon y otros, *J. Clin. Psychiatry* 58 (8):341-7, 1997; Bloch y otros, *Psychosomatics* 42(4):314-9, 2001) además de varios informes de casos y series.

No está claro cómo los agentes antiglutamatérgicos como el riluzol pueden tratar los trastornos alimentarios y el comportamiento de la PSP. Los agentes moduladores del glutamato pueden tener un beneficio inespecífico sobre los comportamientos compulsivos en general. El riluzol puede modular farmacológicamente el valor de recompensa de estos comportamientos compulsivos. Se sabe que el glutamato puede afectar la actividad en el sistema dopaminérgico mesolímbico, que está críticamente involucrado en el procesamiento de recompensas y conductas motivadas. Olds y Milner, *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47(6):419-27, 1954. Taber y Fibiger demostraron la regulación del glutamato de la liberación de dopamina provocada por la alimentación en el área tegmental ventral y el núcleo accumbens en ratas. *Neuroscience* 76(4):1105-12, 1997. Estudios más recientes en animales han demostrado los efectos de los antagonistas del glutamato en la atenuación de la autoadministración de nicotina (Paterson y otros, *Psychopharmacology (Berl.)* 167(3):257-64, 2003) y heroína (Xi y Stein, *Psychopharmacology (Berl.)* 164(2):144-50, 2002).

El tema fenomenológico del impulso irresistible y la tensión que se alivia cuando se realiza un comportamiento compulsivo es común en el OCD, el comportamiento de purga, el PSP y el comportamiento de búsqueda de drogas. Esto sugiere la participación de vías de recompensa desreguladas. La modulación de las vías de recompensa dopaminérgicas mesolímbicas por agentes antiglutamatérgicos es una explicación parsimoniosa de la eficacia del riluzol en los tres dominios de los síntomas que afligen al paciente aquí descrito.

Las limitaciones de este estudio incluyen las inherentes a un informe de caso único y la recopilación retrospectiva de las calificaciones del SPIS. Además, es imposible saber si los efectos observados son atribuibles al riluzol o a los efectos beneficiosos de estar en un ambiente hospitalario estructurado lejos de los factores estresantes del hogar o de las intervenciones conductuales descritas anteriormente. Sin embargo, los datos presentados aquí no solo ofrecen más apoyo a la eficacia del riluzol en el OCD y la depresión refractarios al tratamiento, sino que proporcionan evidencia preliminar de la eficacia de los agentes antiglutamatérgicos en los trastornos alimentarios y el comportamiento patológico de rascado cutáneo. Estos hallazgos proporcionan bases para una mayor exploración de estas posibles vías terapéuticas y plantean nuevas preguntas sobre el papel del glutamato en los circuitos neuronales subyacentes a la sintomatología psiquiátrica variada.

Ejemplo 5

Aumento de N-acetilcisteína en el trastorno obsesivo-compulsivo refractario al inhibidor de la recaptación de serotonina

La Sra. A era una mujer de 58 años con antecedentes de OCD de inicio en la infancia que presentaba síntomas graves de OCD que consistían en temores de contaminación, pensamientos ego-distónicos intrusivos, conductas de acumulación, lavado excesivo de manos y rituales repetitivos al lavar la ropa. Su OCD interfirió significativamente con su capacidad para completar las tareas básicas de la vida (que incluyen las tareas domésticas básicas y el mantenimiento de un ambiente hogareño higiénico), establecer y mantener relaciones interpersonales y estuvo acompañado por sentimientos de autodesprecio y vergüenza. Había sido hospitalizada cinco veces antes debido a sus síntomas de OCD; su última hospitalización fue doce años antes de la admisión actual. Informó tener una respuesta estable pero parcial a la fluvoxamina, que había estado tomando a una dosis de 300 mg al día durante los doce años anteriores. Los ensayos previos de medicamentos de fluoxetina, clomipramina y alprazolam habían fracasado, al igual que los intentos anteriores de modificación de la conducta. También tenía antecedentes de trastorno depresivo mayor recurrente que había estado en remisión durante más de doce años. Su historia familiar fue notable por una madre con depresión, un padre con abuso de alcohol y un tío que se suicidó. Ella era perimenopáusica en el momento de la presentación y tenía antecedentes de hiperlipidemia e hipertensión límite, pero no tomaba medicamentos además de fluvoxamina.

La Sra. A se presentó en nuestra clínica en busca de ayuda para los síntomas del OCD graves y persistentes. El diagnóstico de OCD se confirmó mediante la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM-IV Versión para el médico. First y otros, Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I Clinician Version), American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC, 1997. Después del consentimiento informado, la Sra. A fue admitida en la Unidad de Investigación de Neurociencia Clínica de las Instalaciones de Investigación Abraham Ribicoff (New Haven, CT) y fue tratada clínicamente con un uso no aprobado de aumento con NAC de fluvoxamina. Los síntomas del OCD se siguieron mediante el uso de calificaciones semanales de la Escala de obsesión compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS).

La NAC (grado Farmacia de los Estados Unidos y en forma de cápsula) se inició con una dosis inicial de 600 mg VO al día y se tituló hacia arriba hasta una dosis diaria total de 3 gramos por día durante 6 semanas. Se continuó con la NAC a la dosis de 3 gramos por día durante siete semanas adicionales. Se continuó con fluvoxamina 300 mg durante todo el período de tratamiento con NAC. La Sra. A permaneció en la unidad de hospitalización durante todo el período de tratamiento y recibió psicoterapia de apoyo. No participó en un plan de tratamiento cognitivo conductual formal o impulsado manualmente. De hecho, se resistía a implementar intervenciones conductuales dado el fracaso pasado de tales intervenciones.

Los estudios de laboratorio realizados antes del inicio de la NAC revelaron solo hiperlipidemia; el control de laboratorio de rutina durante el transcurso de su admisión no reveló más anomalías. La Sra. A informó algunos episodios de hormigueo leve y breve en la mano derecha y un solo día de sequedad en la boca, pero no se observaron más efectos secundarios.

Durante el curso del tratamiento con aumento de NAC, la sensación de contaminación de la Sra. A disminuyó gradualmente de tal manera que comenzó a sentirse mucho menos perturbada por pensamientos intrusivos de estar contaminada. La puntuación de Y-BOCS disminuyó drásticamente con el tiempo (Figura 11). Se volvió más capaz de resistir sus rituales compulsivos de lavado y fue capaz de enfrentar muchos factores desencadenantes obsesivos mejor que en muchos años. Fue dada de alta a su casa al final del ensayo con síntomas significativamente mejorados y sus síntomas continuaron la mejoría en su visita de seguimiento de dos meses (con la misma dosis de NAC y fluvoxamina).

Aunque se recomienda precaución al generalizar los hallazgos de un solo caso, la respuesta de este paciente a la NAC puede ser consistente con un papel hipotético de la disfunción glutamatérgica como un factor que contribuye a los síntomas del OCD en pacientes que no se han beneficiado de los SSRI. Sin embargo, la naturaleza exacta del mecanismo a través del cual la NAC podría reducir los síntomas del OCD no puede inferirse de este caso. Como se señaló anteriormente, existen al menos tres mecanismos generales a través de los cuales la NAC podría funcionar. Nuestra hipótesis principal es que los beneficios asociados con la NAC en este paciente reflejan esa capacidad para reducir la actividad glutamatérgica sináptica, quizás a través de los receptores de glutamato metabotrópicos del grupo II. Si es así, los agonistas del receptor de glutamato metabotrópico del grupo II o los moduladores alostéricos positivos deben explorarse además como tratamientos para los síntomas del OCD refractarios al SSRI. La hipótesis de la "inhibición de la liberación de glutamato" es consistente con la evidencia de hiperactividad glutamatérgica en el OCD y el informe preliminar de la eficacia del riluzol, un fármaco que reduce la liberación de glutamato y estimula la captación de glutamato. Coric y otros, Biol. Psychiatry 58:424-428, 2005. Sin embargo, la NAC además aumenta los niveles de glutamato extrasináptico y aumenta los niveles de glutatión, y las consecuencias posteriores de estos efectos podrían además haber contribuido a los hallazgos actuales. El uso de NAC en el OCD resistente al tratamiento merece más investigación y puede ser ventajoso sobre otros agentes moduladores del glutamato dada su tolerabilidad y bajo costo.

Ejemplo 6

Estudio abierto sobre el aumento de ceftriaxona en el trastorno obsesivo compulsivo resistente a los SSRI

El objetivo principal de este estudio es demostrar la eficacia de la ceftriaxona (Rocephin®) en el tratamiento del OCD refractario a los SSRI. La reducción de los síntomas del OCD después de dos semanas de tratamiento con ceftriaxona se mide mediante la Escala de obsesión compulsión de Yale-Brown (Y-BOCS). La ceftriaxona es un antibiótico aprobado por la FDA y está indicado para: infecciones del tracto respiratorio inferior, otitis media bacteriana aguda, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, infecciones del tracto urinario, gonorrea no complicada, enfermedad inflamatoria pélvica, septicemia bacteriana, infecciones óseas/articulares, infecciones intraabdominales, profilaxis quirúrgica y meningitis. La ceftriaxona anteriormente no tenía indicaciones psiquiátricas.

Varias líneas de evidencia convergentes apoyan la idea de que la desregulación de la neurotransmisión del glutamato contribuye a la fisiopatología del OCD. Esta perspectiva es independiente de las hipótesis monoaminérgicas que subyacen a los tratamientos establecidos. Hay razones para esperar, por lo tanto, que los pacientes cuyos síntomas no se ven relativamente afectados por las terapias farmacológicas dirigidas a los sistemas monoaminérgicos puedan encontrar alivio en terapias novedosas destinadas a normalizar la neurotransmisión glutamatérgica.

comportamientos.

Se han desarrollado algunos modelos de OCD en roedores y trastornos del espectro de OCD. Jour, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, en prensa, 2006. En algunos casos, la participación de moléculas o regiones del cerebro que se supone están involucradas en el OCD, o la respuesta a la medicación SSRI, otorga a los modelos específicos de OCD en roedores un grado de validez aparente. Los modelos actuales se caracterizan en gran medida por comportamientos repetitivos observables. En uno de estos modelos, los ratones transgénicos expresan una subunidad neuropotenciadora de la toxina del cólera en células corticales límbicas que expresan el receptor de dopamina D1. Se presume que esto aumenta su tasa de disparo de una manera que puede parecerse a las áreas corticales límbicas hiperactivas que se ven en las imágenes funcionales de pacientes con OCD; de hecho, se describe que estos ratones transgénicos se involucran en comportamientos perseverantes que imitan algunos aspectos del OCD y el síndrome de Tourette. MK-801, un antagonista dependiente del uso no competitivo del receptor de glutamato NMDA que aumenta indirectamente la liberación presináptica de glutamato (Moghaddam y otros, J. Neurosci. 17: 2921-7, 1997), se ha demostrado que empeora estos comportamientos perseverantes. Curiosamente, NBQX, un antagonista de los receptores de glutamato de tipo AMPA, no afecta los comportamientos basales similares al OCD en estos ratones y no atenúa el empeoramiento de los comportamientos similares al OCD inducidos por MK-801. Si bien se deben atender numerosas advertencias a cualquier interpretación de los resultados de un modelo animal metodológicamente limitado de OCD, la exacerbación de comportamientos similares al OCD por agentes glutamatérgicos en este estudio respalda una función importante para el aumento del tono glutamatérgico en la patogenia del trastorno obsesivo-compulsivo, y con implicaciones para su tratamiento.

en OCD.

La espectroscopia de resonancia magnética permite medir la concentración de ciertas moléculas pequeñas en el cerebro y otros tejidos. Ha llegado a ser ampliamente usada en neurología como una herramienta para evaluar la salud y la composición celular de diferentes regiones del cerebro normal o enfermo. El desarrollo más reciente de procedimientos para medir los neurotransmisores de aminoácidos en el cerebro ha permitido investigar los niveles de compuestos glutamatérgicos y GABA en trastornos neuropsiquiátricos. Los hallazgos recientes de MRS implican una desregulación de la neurotransmisión del glutamato en los circuitos corticoestriatotalamocorticales (CSTC) en el OCD. Rosenberg y sus colegas han informado de mediciones anormales de Glx en varias regiones del cerebro en el OCD. Int'l J. Neuropsychopharmacol. 4(2):179-90, 2001. Glx aumenta en el cuerpo estriado de los pacientes con OCD, de acuerdo con la hiperactividad metabólica conocida de los circuitos CSTC. Curiosamente, se ha demostrado que esta elevación de Glx se normaliza en sujetos con OCD que responden al tratamiento con medicamentos SRI. Por el contrario, Rosenberg y otros encontraron niveles reducidos de Glx en el cíngulo anterior en sujetos con OCD. Como señalan estos autores, el hallazgo combinado de concentraciones reducidas de Glx del cíngulo anterior y aumento de Glx en el caudado es paralelo a estudios previos que demuestran una relación inversa entre el volumen del cíngulo anterior y los ganglios basales en pacientes con OCD. La disfunción glutamatérgica específica en el OCD queda por dilucidar y puede variar entre las regiones del cerebro.

La evidencia más directa de una actividad glutamatérgica excesiva en el OCD se deriva de un estudio reciente que examinó el líquido cefalorraquídeo (CSF) de pacientes con OCD. Chakrabarty y otros examinaron el CSF de 21 pacientes con OCD sin tratamiento previo y 18 sujetos de control, y encontraron que los niveles de glutamato en el CSF estaban significativamente elevados en aquellos sujetos con OCD. Neuropsychopharm., En prensa, 2006. Este estudio requiere replicación con un mayor número de pacientes, pero respalda los datos de MRS al sugerir que la disfunción glutamatérgica es un componente importante de la fisiopatología del OCD.

El aumento del tono glutamatérgico o la reducción de la actividad de GABA en la corteza pueden alterar el equilibrio excitador-inhibidor en la corteza. Este equilibrio puede probarse con estimulación magnética transcraneal (TMS), mediante medición de la respuesta motora a un umbral de estimulación cortical y otros parámetros. Mediante el uso de esta metodología, Greenberg y sus colegas demostraron recientemente una mayor excitabilidad cortical en el OCD. Neurology 54:142-87, 2000. Se justifican los estudios futuros de TMS para dar seguimiento a este hallazgo preliminar.

Genética

El OCD, como muchos trastornos psiquiátricos, es complejo y presumiblemente poligénico. Si bien el OCD tiene claramente una carga genética pesada, no se ha demostrado de manera convincente que loci genéticos replicados estén involucrados causalmente en su patogenia. No obstante, varios genes implicados en la neurotransmisión glutamatérgica se han implicado en estudios de asociación única. Delorme y otros, *Neuroreport* 15:699-702, 2004. Estos incluyen una asociación preliminar con la subunidad GRIN2B del receptor de glutamato de NMDA y una asociación negativa con un alelo particular del gen del receptor de kainato GRIK2. Tales asociaciones son muy preliminares; pero si estas o asociaciones genéticas similares con componentes de los sistemas reguladores y de neurotransmisión del glutamato se corroboran, reforzarían la evidencia de que el glutamato desregulado es un aspecto importante de la etiología del OCD.

La disponibilidad de agentes farmacéuticos que atenúan directamente el flujo de salida glutamatérgico a través de potentes agentes moduladores de glutamato sólo se ha hecho disponible recientemente. El riluzol (Rilutek; Aventis pharmaceuticals) es un agente antiglutamatérgico aprobado por la FDA para la neuroprotección en la esclerosis lateral amiotrófica. Sin pretender estar limitado por la teoría, entre los mecanismos de acción propuestos del riluzol se encuentran la inhibición de las corrientes de sodio en los terminales de los axones glutamatérgicos (y otros), lo que reduce la liberación de neurotransmisores; reducción de las corrientes de calcio tipo P/Q en los terminales de los axones, con un efecto similar en la liberación del transmisor; extensión del tiempo abierto de ciertos canales de potasio y aumento de la captación astrocítica de glutamato. Aunque tiene efectos significativos sobre la función glutamatérgica, el riluzol no es un agente antiglutamatérgico puramente. *In vitro* los estudios sugieren que también modula la liberación de acetilcolina y dopamina, potencia los receptores de GABA y glicina y mejora la expresión de BDNF.

Se ha informado de la terapia con riluzol en varios trastornos neuropsiquiátricos en los que se ha implicado una actividad glutamatérgica excesiva. Se han informado casos clínicos y estudios sin enmascaramientos en el tratamiento de la depresión mayor (Coric y otros, *Biol. Psychiatry*, 58:424-428, 2005; Sanacora y otros, *Am. J. Psychiatry*, 161:2132, 2004.; Zarate y otros, *Am. J. Psychiatry*, 161:171-174, 2004.), depresión bipolar (Zarate y otros, *Biol. Psychiatry*, 57:430-432, 2005) ansiedad (Coric y otros, *Biol. Psychiatry*, 58:424-428, 2005) y OCD con depresión mayor (Coric y otros, *Psychopharmacology*, 167:219-220, 2003.; Coric y otros, *Biol. Psychiatry*, 58:424-428, 2005).

Estos primeros resultados prometedores con riluzol fomentan los ensayos de otros agentes moduladores del glutamato en el OCD. Un estudio reciente plantea una nueva y emocionante posibilidad que revela propiedades moduladoras de glutamato inesperadas de los antibióticos beta-lactámicos. Rothstein y sus colegas probaron más de 1.000 medicamentos en un ensayo *in vitro* y encontró que múltiples compuestos beta-lactámicos específicamente regulaban positivamente el transportador de captación de glutamato glial; los betalactámicos ensayados demostraron tener efectos neuroprotectores en un modelo de ratón de esclerosis lateral amiotrófica, lo que demuestra la actividad fisiológica de los compuestos. Rothstein y otros, *Nature*, 433:73-77, 2005. Debido a los extensos datos de tolerabilidad de dichos compuestos, representan un grupo interesante e inesperado de agentes antiglutamatérgicos potenciales para su uso en el OCD y otros trastornos neuropsiquiátricos. Rothstein y sus colegas demostraron que la ceftriaxona (Rocephin) regulaba positivamente el transportador de glutamato glial más que muchos otros fármacos. Además, su evidencia preclínica sugiere que los antibióticos beta-lactámicos ofrecen neuroprotección al inducir selectivamente la transcripción del gen que codifica los transportadores de glutamato EAAT2, que son bombas que permiten la recuperación eficiente del glutamato liberado, de modo que la señalización del glutamato se silencia rápidamente y previene la neurotoxicidad del glutamato. Rothstein y otros, *Nature*, 433:73-77, 2005; Brown, *N. Engl. J. Med.*, 352:13, 2005. Se demostró que la ceftriaxona es neuroprotectora cuando se usa en un modelo animal de esclerosis lateral amiotrófica (ALS), lesión isquémica y degeneración de la neurona motora al aumentar el transporte de glutamato, medido por la captación de L -[³H]glutamato en la membrana cortical. Ver la Figura 3d de Rothstein y otros, *Nature*, 433:73-77, 2005. En base a estos hallazgos, está en marcha el desarrollo de ensayos clínicos de ceftriaxona en sujetos con ALS. Brown, *N. Engl. J. Med.*, 352:13, 2005.

Diseño general del estudio

Se estudia la eficacia del tratamiento con ceftriaxona en el trastorno obsesivo compulsivo (OCD) refractario al SRI. Los pacientes que cumplen con los criterios de diagnóstico para el OCD como se indica en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ta edición, texto revisado (DSM-IV-TR) y no han respondido al tratamiento estándar con un inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI) son elegibles.

Quince pacientes con OCD están inscritos ya sea como pacientes ambulatorios o como pacientes hospitalizados, en función de su condición clínica, para un ensayo de medicación de 4 semanas. Los pacientes hospitalizados son admitidos en la unidad de Investigación en Neurociencia Clínica para el ensayo de medicación de 4 semanas. El CNRU es una unidad psiquiátrica para pacientes hospitalizados con reclusión para la investigación psiquiátrica clínica y está ubicada en el tercer piso del Centro de Salud Mental de Connecticut. La unidad atiende a las personas que ingresan voluntariamente para probar nuevos tratamientos para sus enfermedades. Las personas ingresadas en la unidad padecen una variedad de enfermedades psiquiátricas. El CNRU alberga, como máximo, trece participantes de la investigación en un momento dado. Se espera que los pacientes hospitalizados permanezcan hospitalizados

durante las cuatro semanas completas del estudio; sin embargo, los pacientes salen rutinariamente de la unidad tres veces al día para realizar descansos y paseos al aire libre según lo justifique su estado clínico. En caso de que un paciente interno decida irse y desee continuar el estudio como paciente externo, se describen las disposiciones para adaptarse a sus preferencias. Por ejemplo, como sujetos ambulatorios, se les requiere que vengan una vez a la semana para sus evaluaciones psicométricas semanales y otras pruebas. En los estudios anteriores, tales adaptaciones se han concedido incluso para sujetos que viven fuera de la ciudad. Se permiten visitas únicamente durante las horas de visita programadas. El entorno hospitalario puede ser necesario para la población de pacientes más gravemente enfermos que participan en este estudio. Las personas con OCD refractario que estén dispuestas a viajar desde otros estados para tener la oportunidad de recibir un tratamiento novedoso y atención hospitalaria pueden participar en el estudio. A los sujetos reclutados localmente que cumplen los criterios de inclusión y desean una hospitalización como paciente interno también se les ofrece la oportunidad de ingresar como paciente interno si está clínicamente indicado. Una vez que los pacientes han brindado su consentimiento informado y se someten a cribado para su elegibilidad, se los inscribe en el ensayo.

Las evaluaciones iniciales y el análisis de laboratorio básico se realizan los días 1-3. Los pacientes continúan con todos sus medicamentos actuales a menos que estén contraindicados. El día 4, todos los pacientes inscritos comienzan el ensayo del estudio con ceftriaxona 2 g una vez al día. La dosis del fármaco del estudio sigue siendo la misma durante todo el estudio. Los sujetos experimentales reciben evaluaciones psicométricas semanales.

Evaluaciones de cribado e iniciales (día 1-3):

La evaluación de cribado incluye una evaluación de si el paciente califica en base a los criterios de inclusión/exclusión (ver más abajo, Población de sujetos). Además, las siguientes evaluaciones o procedimientos se completan en el Día 1 para determinar la elegibilidad del sujeto:

- Consentimiento informado por escrito (la competencia para otorgar el consentimiento debe ser juzgada por el investigador). Siempre que se indique, el médico de cabecera del paciente, la familia y otras personas importantes participarán en el procedimiento de consentimiento.
- Datos demográficos; historial médico; historial psiquiátrico, que incluye la documentación del diagnóstico clínico; y uso actual de medicamentos
- Confirmación del diagnóstico con entrevista clínica estructurada para trastornos del eje I del DSM-IV (SCID-I)
- Examen físico y neurológico, que incluye la medición de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el peso y la altura.
- Pruebas de laboratorio clínico que incluyen pruebas de función hepática, hematología, química clínica, pruebas de función tiroidea.
- Prueba de embarazo de gonadotropina coriónica humana (HCG) en orina (para todas las mujeres)
- ECG de 12 derivaciones.
- Y-BOCS inicial de la historia previa de medicación
- Colocación de la línea PICC

Las siguientes evaluaciones o procedimientos psicométricos se llevan a cabo los días 2-3:

- Ítem CGI de severidad de la enfermedad
- Calificación de Hamilton, escala de ansiedad (HAM-A)
- Escala de calificación de Hamilton para la depresión (HAM-D)
- Inventario de la depresión de Beck (BDI)
- Cribado de los trastornos de tics mediante el uso de las partes relevantes del Programa para el síndrome de Tourette y
- Otros síndromes conductuales para el DSM-IV y la escala global de gravedad de tics de Yale (clasificados de 0 = ninguno a 5 = siempre) se utilizan para medir la frecuencia de los tics en las personas con tics.
- Encuesta de actitudes disfuncionales (DAS)
- Cuestionario de estilo atribucional (ASQ)
- Escala de ajuste social (SAS)

Fase de tratamiento (días 4-14)

- Los sujetos reciben ceftriaxona 2 g a través de una línea PICC (catéter central insertado periféricamente), una vez al día y permanecen en esta dosis durante las cuatro semanas del estudio. Los sujetos recibirán evaluaciones psicométricas semanales.
- 5 • La química sérica de rutina y la hematología se recogen periódicamente según se indique clínicamente.
- Las heces se analizan para *Clostridium difficile* si el sujeto experimenta diarrea durante tres días consecutivos.

Mediciones de los resultados

Las evaluaciones se realizan según el programa de procedimientos del estudio. Las mediciones de los resultados incluyen:

- 10 La diferencia media respecto a la puntuación Y-BOCS inicial al final del tratamiento (semana 4).
- La proporción de pacientes que logran reducciones de 35 % o más de la puntuación total de Y-BOCS inicial en las semanas 1-12 o al retirarse del estudio.
- El cambio medio en la puntuación de la Impresión Clínica Global medida al final de cada semana entre los grupos de medicación y placebo
- 15 • El cambio medio en la depresión y la ansiedad de Hamilton medidos al final de cada semana.
- El cambio medio en la escala de depresión de Beck medido al final de cada semana.
- El cambio en la escala global de severidad de tics de Yale (si hay tics).
- Otras medidas de tolerabilidad y seguridad incluirán la notificación de eventos adversos, cambios clínicamente significativos en los resultados de las pruebas de hematología y química clínica (que incluyen las pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea, concentraciones séricas de glucosa y lípidos medidas en ayunas), signos vitales y resultados del electrocardiograma.
- 20 • La sintomatología de los sujetos se evaluará a lo largo del ensayo. Después de una consulta inicial, se le preguntará al sujeto: "¿Le ha molestado algo desde la última visita (o la última evaluación)?" También se indicará a los pacientes que presenten EA voluntariamente anotados en cualquier momento durante el ensayo.
- 25 Los siguientes criterios se usan para definir la respuesta al tratamiento:
- 35 % o más de mejora en Y-BOCS respecto al inicio y un Y-BOCS final de 16 o menos.
- una calificación final de CGI de "demasiado mejorado" o "muy mejorado"
- Consenso del médico tratante y dos de los investigadores principales de que la condición del paciente mejoró.
- 30 La ceftriaxona se obtiene de la farmacia del CMHC. La medicación de prueba se dosifica a 2 g y se administra a través de una vía PICC, una vez al día, durante el período de tratamiento de cuatro semanas (28 días).
- Todos los medicamentos psicoactivos administrados previamente, que incluyen benzodiazepinas, ansiolíticos, neurolépticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo, se continúan durante todo el estudio.
- El inicio del uso de medicación concomitante durante el ensayo está restringido como se indica más abajo.
- 35 • Se permitirá el uso de medicamentos antidepresivos, ansiolíticos, neurolépticos y estabilizadores del estado de ánimo solo si se han recetado al menos un mes antes del Día 1 del ensayo.
- Los pacientes que toman medicamentos para dormir pueden continuar haciéndolo siempre que se tomen solo a la hora de acostarse para dormir.
- El uso de inductores potentes del citocromo P450 (que incluyen, pero sin limitarse a, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) e inhibidores (que incluyen, pero sin limitarse a, ketoconazol, antifúngicos azólicos, eritromicina, antibióticos macrólidos e inhibidores de la proteasa) no está permitido dentro de los 14 días posteriores al inicio (Día 1) o durante el período de tratamiento aleatorizado.
- 40 • Las mujeres que ingresan al ensayo con un dispositivo intrauterino colocado, que usan anticonceptivos orales o que usan agentes hormonales inyectables o implantables diseñados para prevenir el embarazo pueden continuar con estos tratamientos durante todo el ensayo.
- 45 Se debe acordar el uso de otros medicamentos recetados y de venta libre antes de inscribir a cada paciente. Las preparaciones de acetaminofén (sin cafeína) son los únicos medicamentos permitidos para la analgesia.

Los pacientes pueden ser retirados del ensayo por cualquiera de las siguientes razones:

- falta de eficacia (que requiere un tratamiento alternativo)
- efectos adversos (que incluyen una muestra de heces positiva para *Clostridium difficile*) sujeto perdido durante el seguimiento (abandonos)
- 5 • incumplimiento del protocolo (violaciones o desviaciones del protocolo)
- retiro del consentimiento
- a discreción del investigador

Cualquier sujeto que se retire durante el ensayo y tenga hallazgos clínicamente significativos o anormales en cualquier evaluación de seguridad tendrá una visita de seguimiento en 1 semana y a intervalos apropiados a partir de entonces hasta que se resuelva la anomalía. Cuando es posible, se hace un seguimiento de los pacientes durante 30 días después de que se administra la última dosis del fármaco de prueba.

Análisis primario:

Las puntuaciones de Y-BOCS en sujetos con OCD refractarios a SRI disminuyen como resultado de completar un curso de 4 semanas de tratamiento con ceftriaxona. Todos los resultados se resumen de forma descriptiva y se evalúa su normalidad antes del análisis mediante el uso de gráficos de probabilidad normal y estadísticas de la prueba de Kolmogorov. Se realizan transformaciones o análisis no paramétricos según sea necesario. El resultado principal de este estudio es el Y-BOCS medido a lo largo del tiempo y se evalúa mediante el uso de modelos lineales mixtos donde el tiempo (inicio, semanas 1-4) se incluye como un factor explicativo dentro del sujeto. La estructura de varianza-covarianza que mejor se ajuste se elige en base a los criterios de información. Se realizan comparaciones post-hoc apropiadas para comparar niveles entre diferentes puntos de tiempo. Los resultados secundarios se evalúan mediante el uso de modelos similares.

Análisis secundarios:

Las puntuaciones de HAM-D, HAM-A y CGI mejoran después del aumento con ceftriaxona. Se utilizan pruebas t pareadas o equivalentes no paramétricas para comparar los cambios antes y después del tratamiento en estas mediciones de los resultados secundarios. Las tasas de respuesta al tratamiento se estiman según la proporción de sujetos que cumplen los criterios definidos en la sección Mediciones de los resultados. Se realizan análisis exploratorios de medidas repetidas con el tiempo como factor intraindividual en todas las mediciones de los resultados.

Cálculo del tamaño de la muestra:

En el estudio descrito anteriormente que examina los efectos del riluzol en pacientes con OCD resistentes al tratamiento y usa un protocolo similar al propuesto aquí, el tamaño del efecto en las comparaciones de Y-BOCS entre el inicio y la semana 4 fue de 0,86. Coric y otros, Biol. Psychiatry 58:424-428, 2005. Con un tamaño de muestra de 15, en base a una prueba t pareada de 2 colas y $\alpha=0,05$, hay un poder estadístico de 80 % para detectar un tamaño del efecto de 0,78. Por lo tanto, existe un amplio poder para detectar efectos más pequeños que los encontrados anteriormente en un protocolo similar.

Criterios de inclusión, sujetos con diagnóstico primario de OCD:

- 1) Consentimiento informado voluntario firmado antes de la realización de cualquier procedimiento específico del estudio
- 2) Sujetos con un diagnóstico de OCD según el DSM-IV que no ha respondido por completo a al menos 8 semanas de tratamiento con un inhibidor de la recaptación de serotonina (falta de respuesta completa según lo definido por una puntuación de Y-BOCS superior a 16 a pesar del tratamiento con SRI)
- 3) Síntomas del OCD de al menos un año de duración y de gravedad menos moderada en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI).
- 4) Hombres o mujeres entre 18-65 años. Solo para mujeres: El sujeto no debe estar embarazada, no estar amamantando y usar una forma eficaz de control de la natalidad o el sujeto debe estar al menos un año después de la menopausia; o el sujeto a) tiene una prueba de embarazo en orina negativa (Beta-HCG), y b) acepta practicar la anticoncepción durante todo el estudio.

Criterios de exclusión, sujetos con diagnóstico primario de OCD:

- 1) Diagnóstico de un trastorno psicótico primario.

- 2) Abuso/dependencia activa de sustancias ilícitas en el último mes
- 3) Sujetos que han tenido psicocirugía
- 4) Cambio reciente (<1 mes) en medicamentos psicotrópicos
- 5) Presencia de enfermedad somática clínicamente significativa y/o problema médico que requiera cambios frecuentes de medicación.
- 6) Historia o trastorno convulsivo actual
- 7) Evidencia de trastorno por uso de sustancias (DSM-IV) en 1 mes atrás o uso actual de drogas ilícitas.
- 8) Se sabe que es positivo para el HIV.
- 9) Sujetos de los que se sabe que han tenido una reacción alérgica previa a la ceftriaxona o una reacción anafiláctica a la penicilina.
- 10) Mujeres embarazadas, en período de lactancia o en edad fértil (que no estén esterilizadas ni utilicen métodos anticonceptivos aceptables).

Se reclutaron quince sujetos con OCD refractario a SRI para el estudio. Los sujetos elegibles son mayores de 18 años, de cualquier sexo, y cumplen con la inclusión y no tienen ningún criterio de exclusión como se describió anteriormente.

Ejemplo 7

Prueba de suspensión por la cola.

Se estudiaron 10 ratones tratados durante 7 días con ceftriaxona y 10 ratones tratados con solución salina durante 10 días mediante el uso de la prueba de suspensión por la cola para determinar las propiedades antidepresivas. La prueba de suspensión por la cola es un modelo comúnmente usado para probar las propiedades antidepresivas de nuevos compuestos farmacológicos. Como se muestra en la Figura 12 (después de 7 días; 1 inyección/día; machos C57BL/6J; 10 animales/grupo; 16 semanas de edad), hubo una disminución de casi un 20 % en el tiempo de inmovilidad (este porcentaje de reducción en la inmovilidad es consistente con la respuesta observada con los medicamentos antidepresivos) y una tendencia al aumento de la latencia y la disminución de episodios de inmovilidad en los ratones tratados previamente con ceftriaxona. La ceftriaxona es un antibiótico betalactámico conocido por aumentar la depuración de glutamato a través de la expresión y función alterada de los transportadores de glutamato. Estos resultados demuestran que la ceftriaxona tiene propiedades antidepresivas y sería un tratamiento eficaz para los trastornos depresivos y otros trastornos psiquiátricos que implican una función alterada del glutamato.

REIVINDICACIONES

1. Riluzol para su uso en el tratamiento de un trastorno mental en un individuo que lo necesita, en el que dicho trastorno mental es al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastorno de ansiedad social, tricotilomanía y dermatilomanía.
- 5 2. Riluzol para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho trastorno mental es tricotilomanía.
3. Riluzol para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho trastorno mental es dermatilomanía (excoriación).
4. Riluzol para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho riluzol se administra una vez al día.

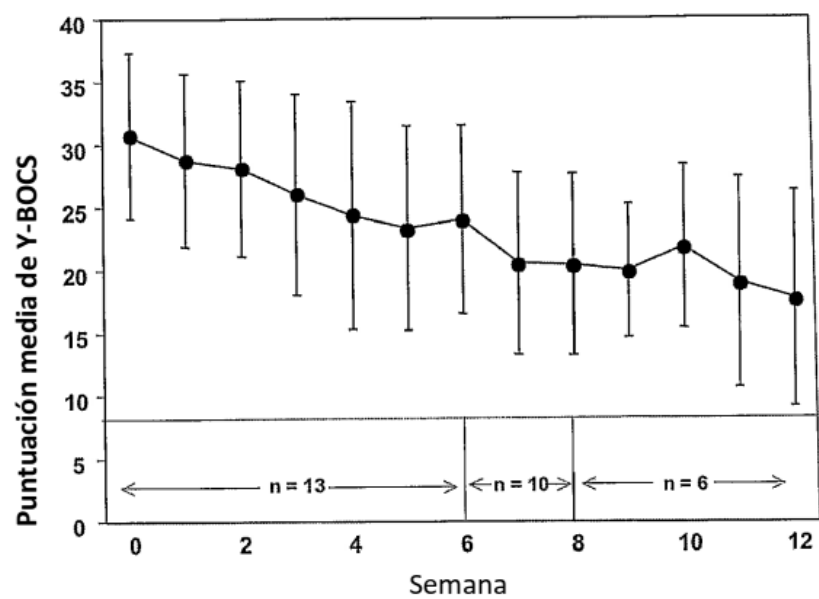


Figura 1

Puntuaciones de HAM-D antes y después del tratamiento para todos los sujetos

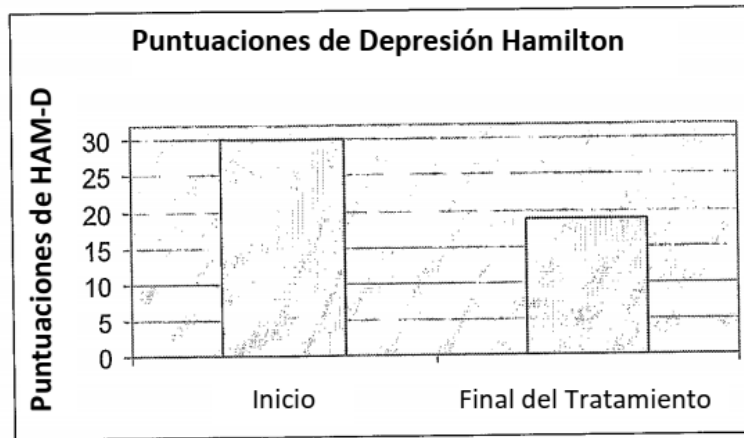
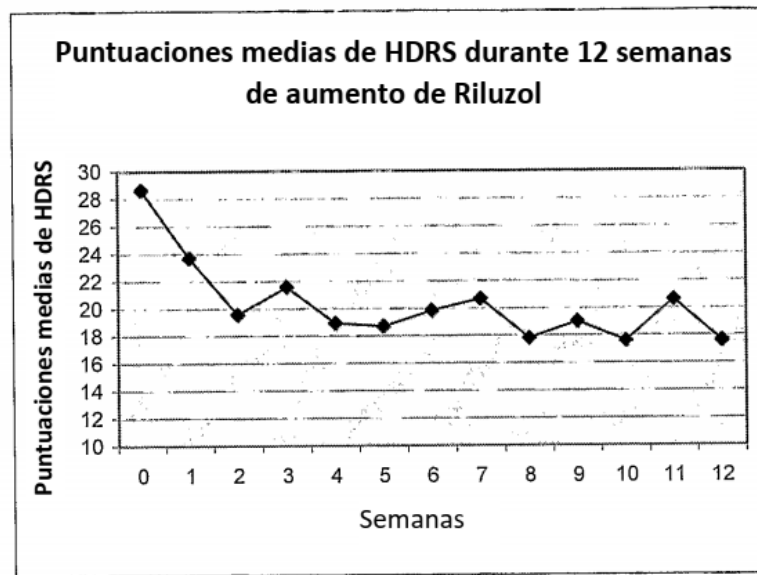


Figura 2



n = 11

Figura 3

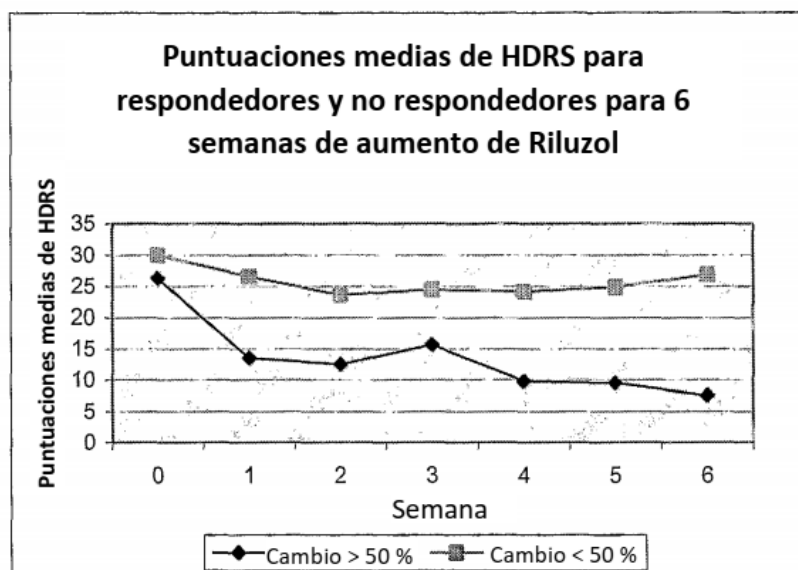


Figura 4

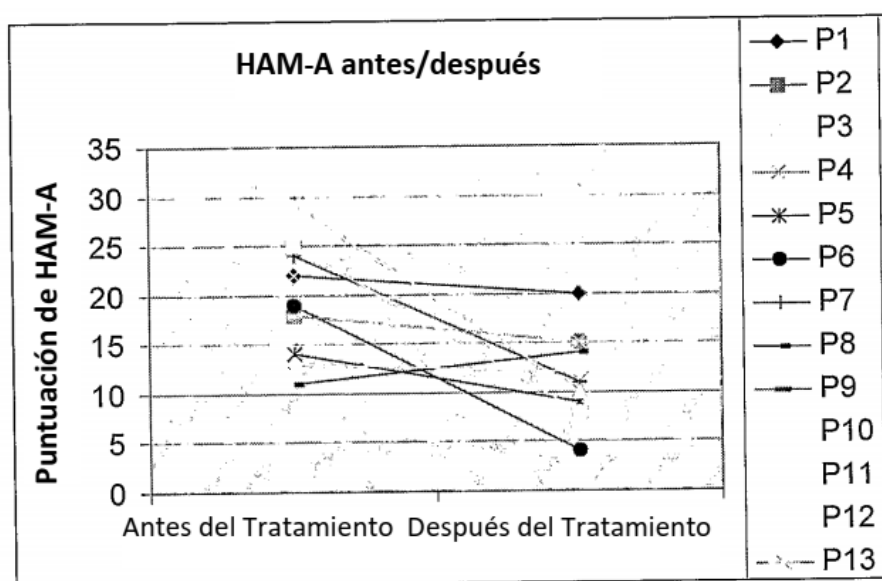


Figura 5

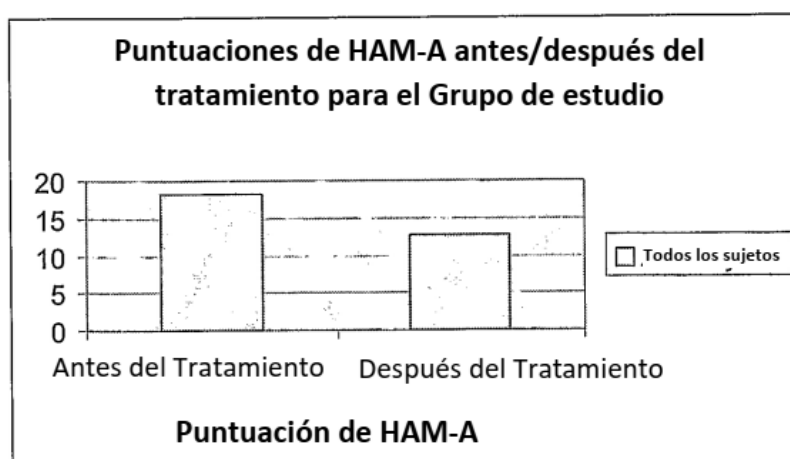


Figura 6

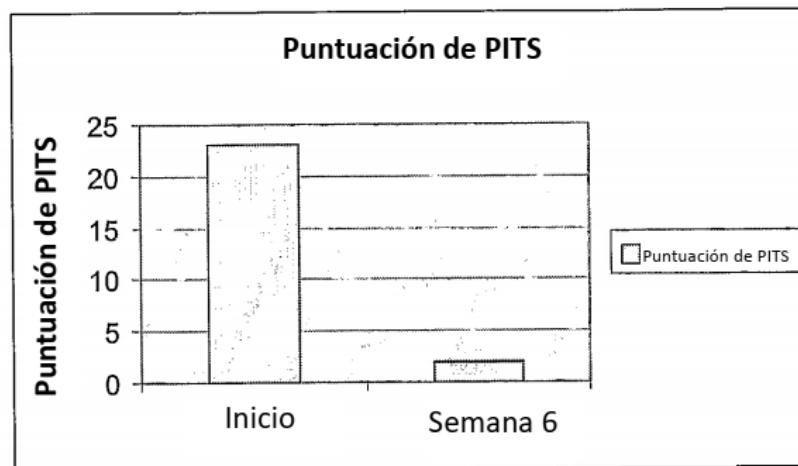


Figura 7

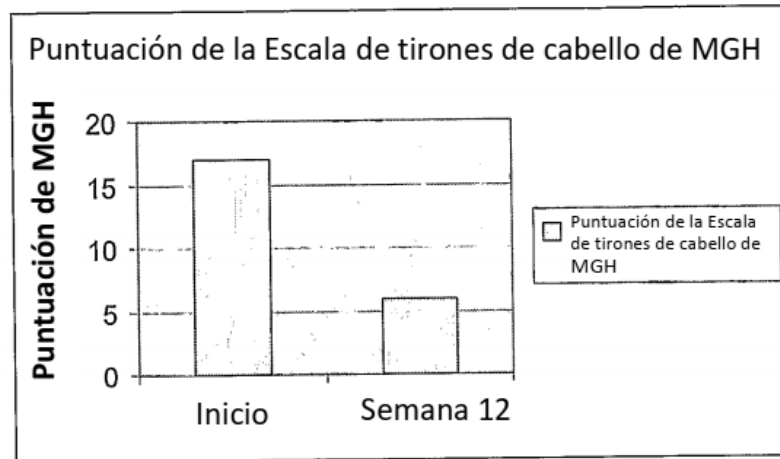


Figura 8

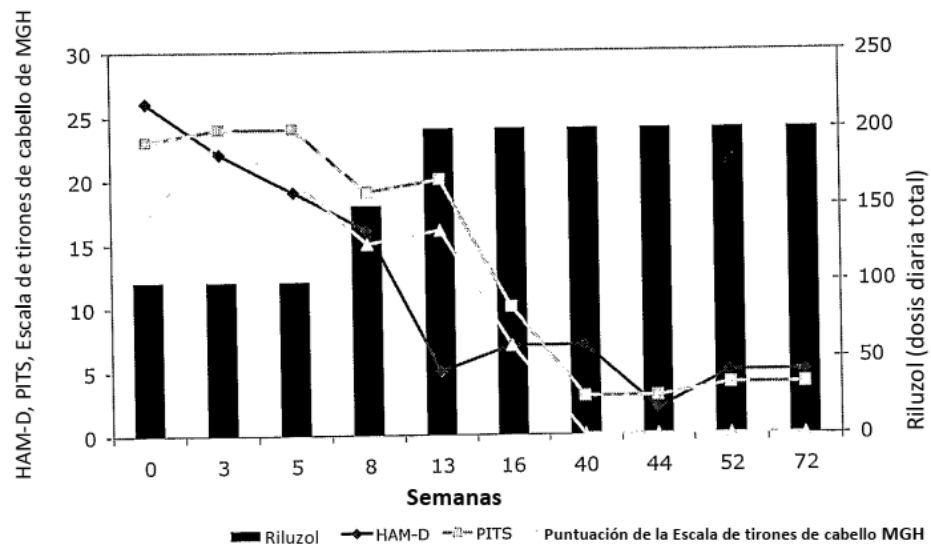


Figura 9

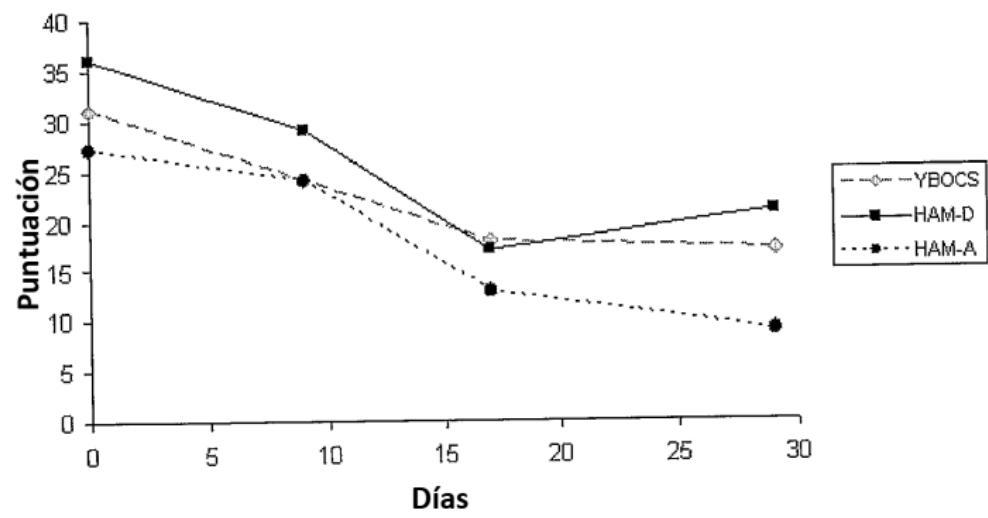


Figura 10A

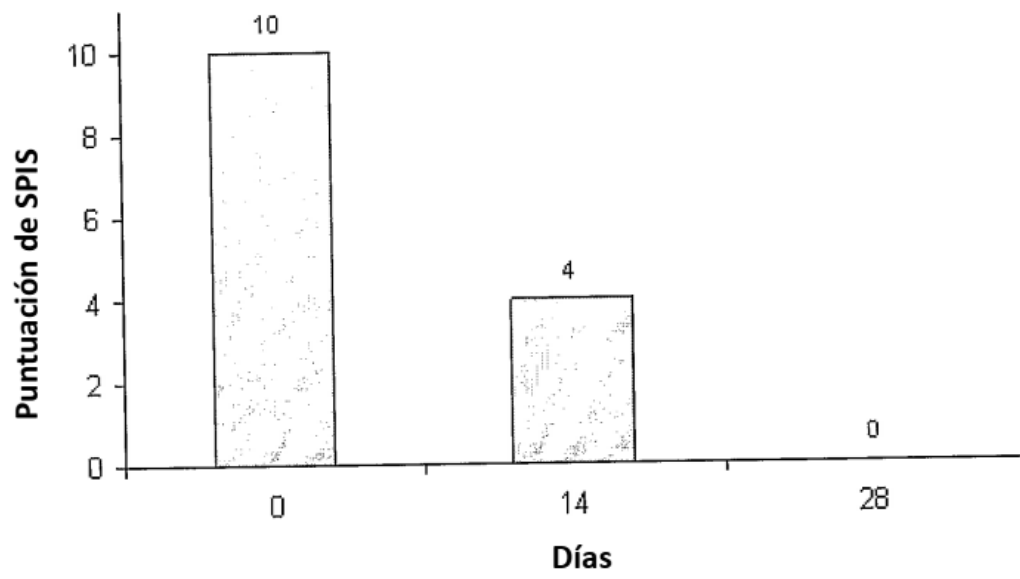


Figura 10B

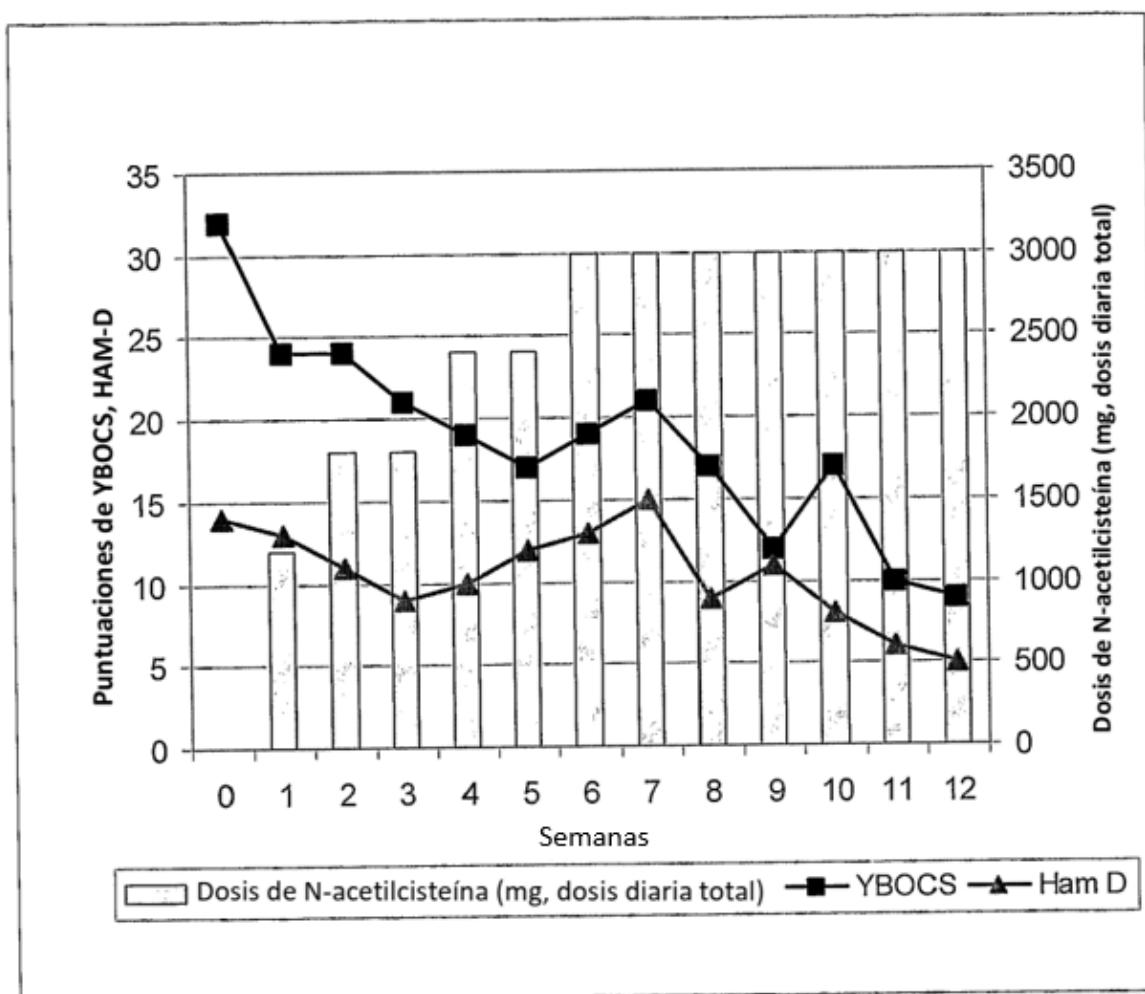


Figura 11

** : ANOVA DE DOS VÍAS

P=0,0093

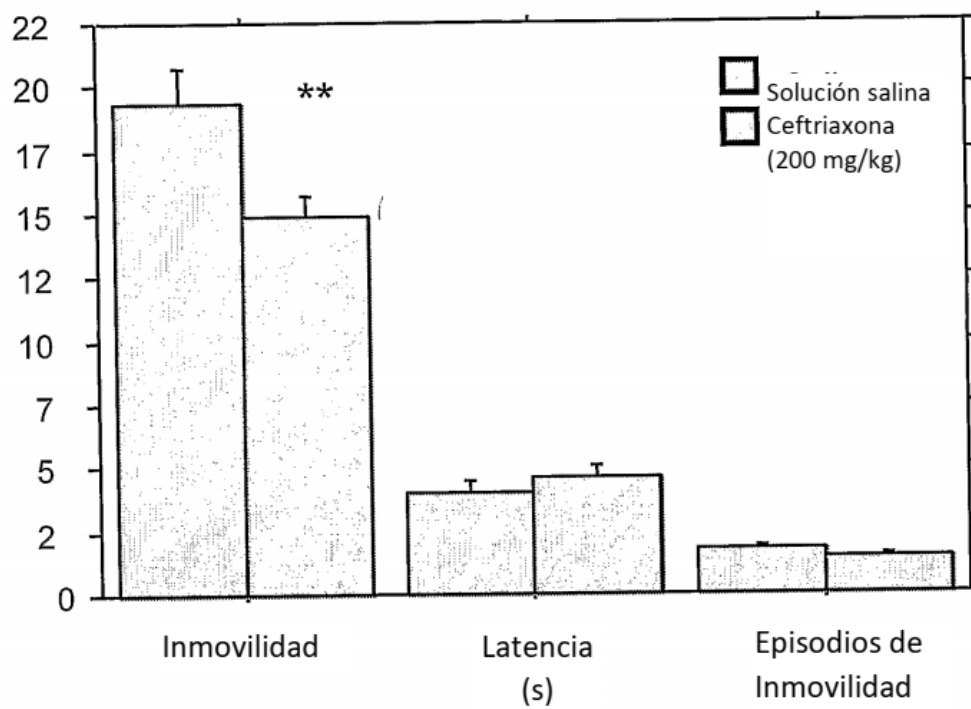


Figura 12