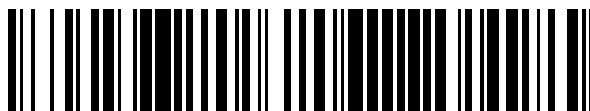


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 187**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (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 10156331 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2201963**

54 Título: **Agentes de modulación de 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:

18.03.2016

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:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 564 187 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 de modulación de glutamato en el tratamiento de trastornos mentales

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/668.735, presentada el 5 de abril de 2005; solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/669.774, presentada el 7 de abril de 2005; solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/690.187, presentada el 13 de junio de 2005; solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/694.621, presentada el 27 de junio de 2005; y solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/756.472, presentada el 4 de enero de 2006.

Antecedentes de la invención

10 Los trastornos de ansiedad son con frecuencia afecciones crónicas debilitantes, que pueden estar presentes desde una edad temprana o comenzar repentinamente después de un acontecimiento desencadenante. Son propensos a brotar en momentos de alta tensión. Los trastornos de ansiedad incluyen trastorno del pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad social (también conocido como fobia social), fobia específica o fobia simple, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés post traumático.

15 Muchos de estos trastornos pueden tratarse con la ayuda de orientación y terapias conductuales, tales como terapia cognitiva. Dichos tratamientos pueden usarse con o sin terapia farmacéutica adyuvante. Se han usado varios fármacos para tratar estos trastornos, incluyendo benzodiazepinas y antidepresivos de todas las clases principales: inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos ("IRSS"), antidepresivos tricíclicos ("ATC") e inhibidores de monoamina oxidasa ("IMAO").

20 El trastorno obsesivo compulsivo ("TOC") es un ejemplo de un trastorno de ansiedad. Es una afección psiquiátrica debilitante con una prevalencia durante toda la vida de 2-3 %. Se caracteriza por pensamientos recurrentes, intrusivos (obsesiones) y/o comportamientos repetitivos, estereotipados (compulsiones) que duran al menos una hora cada día e interfieren significativamente con el nivel normal de funcionamiento de un individuo. Aunque la
25 terapia conductual cognitiva y la farmacoterapia con inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) son tratamientos eficaces para muchos pacientes, un subconjunto experimenta alivio mínimo de sus síntomas con estos tratamientos convencionales. Cuando es grave, el TOC es completamente incapacitante con consecuencias devastadoras para los pacientes y sus familias. Las estrategias de refuerzo con medicaciones neurolépticas pueden mejorar la eficacia de la terapia con IRS pero no eliminan los síntomas de TOC (Saxena y col., J. Clin. Psychiatry, 57: 303-6, 1996; McDougle y col., J. Clin. Psychiatry, 56: 526-8, 1995) y se asocian con efectos adversos cuando se
30 usan de forma crónica. En consecuencia, se necesitan tratamientos farmacológicos mejorados. La observación clínica de que algunos pacientes experimentan una respuesta completa a IRS o antagonistas de dopamina sugiere que están implicados otros sistemas neuroquímicos en la patofisiología del TOC.

35 Por lo tanto, existe la necesidad de terapias farmacéuticas que puedan usarse para tratar pacientes con los trastornos anteriores, incluyendo pacientes que no responden a terapias disponibles en la actualidad, así como para terapias farmacéuticas que mejoren la eficacia de los regímenes de tratamiento disponibles en la actualidad.

Sumario de la invención

40 La presente invención resuelve estos y otros problemas proporcionando procedimientos para tratar un trastorno mental en un individuo. En algunos aspectos los procedimientos comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un modulador de glutamato. En ciertas realizaciones, el trastorno es un trastorno de ansiedad, incluyendo trastorno obsesivo compulsivo. En algunas realizaciones, el individuo presenta una puntuación particular en la
45 escala obsesiva compulsiva de Yale Brown o presenta síntomas específicos. En ciertas realizaciones, el modulador de glutamato atenúa la liberación de glutamato presináptico o normaliza, mejora o potencia la captación de glutamato por la glía. El modulador de glutamato es *N*-acetilcisteína.

50 Es otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para tratar un trastorno mental en un individuo que lo necesite. Los procedimientos comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un agente que normaliza, mejora o potencia la captación de glutamato por la glía. En ciertas realizaciones el trastorno es un trastorno mental específico. En ciertas realizaciones, el agente aumenta la expresión, actividad o función de al menos un transportador de glutamato en la glía. En realizaciones específicas, el agente es un agente modulador de glutamato, incluyendo una β -lactama. El agente que protege las células de la glía contra la toxicidad del glutamato, recupera
55 los niveles de glutatión o atenúa los niveles tóxicos del glutamato es *N*-acetilcisteína.

En otro aspecto más, la invención proporciona procedimientos para potenciar la actividad de un inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) en un individuo que lo necesite. Los procedimientos comprenden coadministrar al individuo un modulador de glutamato y un IRS, en el que el modulador del glutamato se administra en una cantidad suficiente para normalizar los niveles de glutamato sináptico en el individuo, dando como resultado de este modo
55 mayor actividad del IRS en el individuo de lo que sucedería en ausencia de coadministración del modulador del glutamato. En ciertas realizaciones, el individuo tiene un trastorno de ansiedad, incluyendo trastorno obsesivo

compulsivo. El modulador de glutamato es *N*-acetilcisteína. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, escitalopram, flouxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazepina, clomipramina, o combinaciones con otras medicaciones psicotrópicas incluyendo un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de monoamina oxidasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina selectivo, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina dopamina, un inhibidor de la recaptación de antagonista de serotonina-2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, agente anti maníaco o una combinación de uno o más de los anteriores.

La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la recaptación de serotonina y el modulador de glutamato. En algunas realizaciones, el inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, escitalopram, flouxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazepina, clomipramina o combinaciones con otras medicaciones psicotrópicas incluyendo un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de monoamina oxidasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina selectivo, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina dopamina, un inhibidor de la recaptación de antagonista de serotonina-2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, agente anti maníaco o una combinación de uno o más de los anteriores. El modulador del glutamato es *N*-acetilcisteína. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los detalles de diversos aspectos de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción posterior. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

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

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

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

La Figura 4 muestra puntuaciones de HAM-D comparadas para pacientes sensibles (símbolos romboidales) y no sensibles (símbolos cuadrados) en pacientes con depresión resistente a tratamiento tratados con adición de riluzol.

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

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

La Figura 7 muestra la puntuación de escala de tirones de pelo del Hospital General de Massachusetts (MGH) y de escala de tricotilomanía del Instituto Psiquiátrico (PITS) antes y después del tratamiento con riluzol para un paciente tratado con riluzol.

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

La Figura 9 muestra los efectos de riluzol en un paciente al que se ha diagnosticado tricotilomanía.

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

La Figura 10B muestra puntuaciones de escala de impacto de dermatilomanía (SPIS) para un paciente durante las primeras seis semanas de tratamiento con riluzol, puntuadas retrospectivamente por 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 TOC resistente a IRS tratado con 300 mg de fluvoxamina y 3 g de NAC (dosis diarias totales).

La Figura 12 muestra los resultados de un ensayo de suspensión de cola en ratones tratados con ceftriaxona.

Descripción detallada

Trastornos mentales

Las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos mentales. Dichos trastornos se definen y se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a Ed. Revisión del texto ("DSM- IV-TR"), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2000. No se pretende que la expresión "trastorno mental", como se usa en la presente memoria, implique una distinción entre trastornos "físicos" y "mentales" y se considera que abarca el espectro completo de trastornos descritos en DSM-IV-TR. Los ejemplos de clases de trastornos mentales tratados con utilidad por los procedimientos y las composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, trastornos habitualmente diagnosticados en primer lugar en la infancia o la adolescencia; delirio, demencia o trastornos amnésicos u otros cognitivos; trastornos mentales debidos a una condición médica general; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos;

- trastornos anímicos; trastornos de ansiedad; trastornos somatoformes; trastornos facticios; trastornos disociativos; trastornos de identidad sexual o de género; trastornos alimentarios; trastornos del sueño; trastornos de control de los impulsos; y trastornos de ajuste. En ciertas realizaciones, los procedimientos y las composiciones de la invención se usan para tratar trastornos anímicos y trastornos de ansiedad. En algunas realizaciones, el trastorno anímico es trastorno depresivo mayor. En algunas realizaciones, el trastorno de ansiedad es trastorno obsesivo compulsivo. Otros trastornos que pueden tratarse usando los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen trastorno bipolar, esquizofrenia, trastornos de tics, trastorno de Tourette, trastorno de ansiedad generalizado y otros trastornos neuropsiquiátricos. En algunas realizaciones de la invención, el individuo no tiene trastorno depresivo 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 usando la escala obsesiva compulsiva de Yale Brown ("Y-BOCS"). Véase Goodman y *col.*, Arch. Gen. Psychiatry 46: 1006-1011, 1989. De acuerdo con este sistema, se puntúa a un individuo usando una lista de verificación de síntomas preguntando al individuo acerca de obsesiones y compulsiones específicas. Dichos síntomas se clasifican en general como obsesiones agresivas, obsesiones de contaminación, obsesiones sexuales, obsesiones de acumulación/ahorro, obsesiones religiosas, obsesión con necesidad de simetría o exactitud, obsesiones misceláneas, obsesiones somáticas, compulsiones de limpieza/lavado, compulsiones de verificación, rituales de repetición, compulsiones de recuento, compulsiones de ordenación/organización y compulsiones misceláneas. Cada una de estas categorías se divide adicionalmente por subcategoría de síntomas más específicos. Los individuos se puntúan de acuerdo con las respuestas proporcionadas. Las puntuaciones varían de 0-7 para subclínico, 8-15 para leve, 16-23 para moderado, 24-31 para grave y 32-40 para gravedad extrema. En algunas realizaciones de la invención, el individuo presenta una puntuación de escala obsesiva compulsiva de Yale Brown de al menos 20 antes del tratamiento. En otras realizaciones, el individuo presenta una puntuación de al menos 24, al menos 28, al menos 32 o al menos 36 antes del tratamiento.
- De acuerdo con el sistema de Y-BOCS, las categorías de síntomas generales pueden subdividirse adicionalmente. Las subcategorías de obsesiones agresivas incluyen: miedo de hacer daño a uno mismo; miedo de hacer daño a otros; imágenes violentas o terroríficas; miedo de decir obscenidades o insultos; miedo de hacer alguna otra cosa vergonzosa; miedo de actuar sobre impulsos no deseados (por ejemplo, apuñalar a un amigo); miedo de robar cosas; miedo de hacer daño a otros por falta de cuidado; (por ejemplo accidente de vehículo a motor de atropello y fuga); y miedo de ser responsable de que suceda alguna otra cosa terrible (por ejemplo, fuego, robo). Las subcategorías de obsesiones de contaminación incluyen: preocupación o disgusto con los residuos o secreciones corporales (por ejemplo, orina, heces, saliva), preocupación con la suciedad o los gérmenes; preocupación excesiva con los contaminantes ambientales (por ejemplo amianto, radiación, residuos tóxicos); preocupación excesiva con los artículos domésticos (por ejemplo, productos de limpieza, disolventes); preocupación excesiva con los animales (por ejemplo, insectos); molestia ante sustancias o restos pegajosos; preocupación de enfermarse debido a contaminantes; preocupación de hacer enfermarse a otros por la propagación de contaminantes (agresivo); y ausencia de preocupación con las consecuencias de la contaminación distintas de la sensación. Las subcategorías de obsesiones sexuales incluyen: pensamientos, imágenes o impulsos sexuales prohibidos o perversos; contenido que implica niños o incesto; contenido que implica homosexualidad; y comportamiento sexual hacia otros (agresivo). Las subcategorías de obsesiones religiosas incluyen: preocupación con el sacrilegio y la blasfemia; y preocupación excesiva con el bien/mal, la moralidad. Las subcategorías de obsesión con necesidad de simetría o exactitud incluyen: acompañado por pensamiento mágico (por ejemplo, preocupado de que otra persona tenga un accidente a no ser que las cosas estén en su sitio correcto); y no acompañado de pensamiento mágico. Las subcategorías de obsesiones misceláneas incluyen: necesidad de saber o recordar; miedo de decir ciertas cosas; miedo de no decir exactamente lo correcto; miedo de perder cosas; imágenes intrusivas (no violentas); sonidos, palabras o música sin sentido intrusivos; molestia por ciertos sonidos/ruidos; números afortunados/desafortunados; colores con importancia especial; y 3 miedos supersticiosos.
- Las subcategorías de obsesiones somáticas incluyen: preocupación con la enfermedad o el malestar; y preocupación excesiva con partes del cuerpo o aspecto de la apariencia (por ejemplo, dismorfofobia). Las subcategorías de compulsiones de limpieza/ lavado incluyen: lavado de las manos excesivo o ritualizado; ducha, baño, lavado de los dientes, hábitos de limpieza o rutina del baño excesivo o ritualizado, implica limpieza de artículos domésticos u otros objetos inanimados; y otras medidas para prevenir o eliminar el contacto con contaminantes. Las subcategorías de compulsiones de verificación incluyen: verificación de las cerraduras, la estufa, aparatos, etc.; verificación de que no se ha hecho daño/no se va a hacer daño a otros; verificación de que no se ha hecho daño/no se va a hacer daño a uno mismo; verificación de que nada terrible va a suceder/ha sucedido; verificación de que no se ha cometido un error; y verificación ligada a obsesiones somáticas. Las subcategorías de rituales de repetición incluyen: relectura o reescritura; y necesidad de repetir actividades rutinarias (correr, entrar/salir por una puerta, levantarse de/sentarse en una silla). Las subcategorías de compulsiones misceláneas incluyen: rituales mentales (distintos de verificación/ recuento); realización de listas excesiva; necesidad de contar, preguntar o confesar; necesidad de tocar, golpear o frotar; rituales que implican parpadear o mirar fijamente; medidas (distintas de verificación) para evitar: dañar a uno mismo, dañar a otros, consecuencias terribles; comportamientos alimentarios ritualizados; comportamientos supersticiosos; tricotilomanía; otros comportamientos de daño a uno mismo o auto mutilantes.

Moduladores de glutamato

El modulador de glutamato de la presente invención es un agente que normaliza los niveles de glutamato en un individuo al que se administran. Los moduladores de glutamato útiles en la invención incluyen, por ejemplo, agentes que atenúan o normalizan la liberación de glutamato presináptico o que normalizan, mejoran o potencian la captación de glutamato por la glía. También se entiende que la expresión abarca cualquier agente que atenúe o normalice los moduladores intracelulares de la respuesta a glutamato (por ejemplo, inhibidores de proteína quinasa C ("PKC"), bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de canales de sodio abiertos por tensión, inhibidores de canales de calcio abiertos por tensión y canales de calcio abiertos por tensión N P Q). también se pretende que la expresión abarque agentes que sean antagonistas en receptores de AMPA, agentes que modulen IP3 o receptores de rianodina, agentes que actúen como antagonistas de receptor de mGlu grupo 1, agentes que actúen como agonistas de receptor de mGlu grupo II y III y agentes que actúen sobre el antiportador de cisteína- glutamato.

En algunas realizaciones, el modulador de glutamato es un agente que aumenta la función del transportador de aminoácidos excitativa. En realizaciones específicas, el modulador de glutamato es un agente que potencia la función o expresión de transportadores de aminoácidos oxidativos (EAAT) localizados en la glía y neuronas.

El modulador de glutamato es *N*-acetilcisteína.

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 compuestos que tienen centros asimétricos, debería entenderse que están abarcados todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden aparecer en 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 de precursores ópticamente puros o por resolución de los racematos. También puede conseguirse resolución de los racematos, por ejemplo, por procedimientos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

A no ser que se especifique de otro modo, o se indique claramente por el texto, un modulador de glutamato de la presente invención incluye las formas de base libre o ácido libre del modulador, si lo hubiera, así como todas y cada una de las formas salinas farmacéuticamente aceptables del modulador. Dichas formas salinas incluyen derivados del modulador, en el que el compuesto parental se modifica preparando sales de adición de ácidos o bases no tóxicas de los mismos, y también incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos, dichos compuestos y dichas sales. Los ejemplos de formas salinas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de adición de ácidos orgánicos o minerales de restos básicos tales como aminas; sales de adición alcalinas u orgánicas de restos 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 las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales ácidas no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; otras sales inorgánicas aceptables incluyen sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de cesio; y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio y sal de magnesio; y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores.

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, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, HOOC-(CH₂)_n-COOH en el que *n* es 0-4; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de *N,N'*-dibenziletildiamina; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparinato y glutamato, y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse usando técnicas convencionales. Provechosamente, estos compuestos se sintetizan convenientemente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

Como se usa en el presente documento, se define que los compuestos de la invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. Un "derivado farmacéuticamente aceptable o profármaco" significa cualquier sal, éster, sal de un éster, u otro derivado de un compuesto de la presente invención farmacéuticamente aceptable que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar o proporciona (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la invención, que son derivados que se diseñan para potenciar propiedades biológicas tales como absorción oral, eliminación,

metabolismo o distribución compartimental. Dichas derivaciones se conocen bien en la técnica.

Como conoce el experto en la materia, los compuestos de la invención pueden modificarse adjuntando funcionalidades apropiadas para potenciar las propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción.

El término "protegido" se refiere a la unión de un grupo químico adecuado (grupo protector) al grupo funcional designado. Se describen ejemplos de grupos protectores de amino y grupos protectores adecuados en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. Ed., 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.

Ciertos derivados y profármacos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la invención cuando dichos compuestos se administran a un individuo (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre), tienen velocidades de eliminación o perfiles metabólicos más favorables, o potencian el suministro del compuesto parental a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación con la especie parental. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados en los que un grupo que potencia la solubilidad acuosa o el transporte activo a través de la membrana del intestino se adjunta a la estructura.

Inhibidores de la recaptación de serotonina

Los procedimientos y las composiciones de la invención se refieren al uso de moduladores de glutamato para potenciar la actividad de un inhibidor de la recaptación de la serotonina ("IRS"). Los IRS, incluyendo IRS selectivos ("IRSS") se conocen bien en la técnica y se usan ampliamente en el tratamiento de trastornos anímicos así como en el tratamiento de otros trastornos mentales. En un aspecto de la invención la actividad de un IRS se potencia en un individuo que lo necesite. El procedimiento comprende coadministrar al individuo un modulador de glutamato y un IRS, en el que el modulador de glutamato se administra en una cantidad suficiente para normalizar los niveles de glutamato sinápticos en el individuo, dando como resultado de este modo mayor actividad del IRS en el individuo de lo que aparecería en ausencia de coadministración del modulador de glutamato. En una realización específica de la invención, el IRS es citalopram, escitalopram, flouxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazepina, clomipramina, o combinaciones con otras medicaciones psicotrópicas incluyendo un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de monoamina oxidasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina selectivo, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina dopamina, un inhibidor de la recaptación de antagonista de serotonina 2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, agente anti maníaco o una combinación de uno o más de los anteriores.

Administración y dosificación

Los procedimientos y las composiciones de la presente invención se usan para tratar individuos de muchas especies de mamíferos incluyendo ganado doméstico, tal como caballos, vacas, ovejas, cerdos, cabras, bisontes, animales experimentales modelo, tales como ratones, ratas, cobayas y conejos, animales domésticos tales como perros y gatos, y seres humanos. Los procedimientos y composiciones se usan preferentemente para tratar a seres humanos.

El término "tratar" como se usa en el presente documento se refiere a la reducción o el alivio de síntomas de un trastorno particular en un individuo o la mejora de una medición determinable asociada con un trastorno particular.

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 vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo 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.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármaco auto emulsionantes (SSFAE) tales como α -tocoferol, polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens u otras matrices de suministro polimérico similares, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato

potásico, cloruro sódico, sales de zinc, silicio coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetil celulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse provechosamente ciclodextrinas tales como α -, β -, y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxiopropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para potenciar el suministro de los compuestos de la invención.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa y oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en este campo que usan agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles, fijos, como un medio de disolvente o suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Son útiles ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, en la preparación de inyectables, así como aceites farmacéuticamente aceptable naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga tales como los descritos en Pharmacopeia Helvetica (Ph. Helv.) o un alcohol similar, o carboximetil celulosa o agentes de dispersión similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para los fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, saporíferos y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención con un vehículo no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, 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 por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debería formularse con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción adecuada o crema que contenga el compuesto activo, suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, sorbitán monoestearato, polisorbato 60, cera de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen parches transdérmicos por vía tópica en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedador que se trate, el modo particular de administración. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una única forma de dosificación será en general la cantidad de compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, del cien por cien, esta cantidad variará en algunas realizaciones de aproximadamente uno por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de principio 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 diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o amida del mismo, la vía de administración, el momento de administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se emplee, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y el historial médico anterior del paciente que se trate, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Un médico o veterinario que tenga experiencia habitual en la técnica puede determinar fácilmente y recetar la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de los compuestos de la invención empleadas en la composición farmacéutica a niveles menores de lo requerido para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la menor dosis eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá en general de los factores descritos anteriormente.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. En ciertas 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 el presente documento, la expresión "coadministración" se refiere a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes de modo que se obtenga el efecto deseado. Por ejemplo, el segundo compuesto se administra mientras que el compuesto terapéutico previamente administrado aún es eficaz en el cuerpo (por ejemplo, los dos compuestos son simultáneamente eficaces en el paciente, lo que puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Los compuestos terapéuticos diferentes pueden administrarse bien en la misma formulación o bien en una formulación separada, bien conjuntamente o bien secuencialmente. Por lo tanto, un individuo que recibe dicho tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos. La coadministración incluye administración simultánea o secuencial de dos o más compuestos.

En ciertas 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, flouxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazepina, clomipramina, o combinaciones con otras medicaciones psicotrópicas incluyendo un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de monoamina oxidasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina selectivo, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina dopamina, un inhibidor de la recaptación de antagonista de serotonina 2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, agente anti maníaco o una combinación de uno o más de los anteriores.

Efectos de los moduladores de glutamato

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

En algunas realizaciones de la invención, los moduladores de glutamato de la invención atenúan la liberación de glutamato presináptico. Por ejemplo, riluzol está aprobado por la FDA como un neuroprotector en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica ("ELA"). La farmacología de riluzol incluye: 1) un efecto inhibidor en la liberación de glutamato, 2) inactivación de los canales de sodio dependientes de tensión y 3) capacidad para interferir con

acontecimientos intracelulares que siguen a la unión de transmisor en receptores de aminoácidos excitantes. Véase Physician's Desk Reference, 59ª 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 un antídoto para la toxicidad del paracetamol. Véase patente de Estados Unidos n.º 6.566.401. También modula el glutamato del SNC (Pittenger y *col.*, The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 3: 69-81,2006) y es eficaz en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo refractario para IRS (véase posteriormente). Sin desear quedar ligado a la teoría, la, *N*-acetilcisteína puede provocar liberación glial del glutamato en el espacio extrasináptico, donde puede estimular a los receptores de glutamato metabotrópico en terminales nerviosos glutamatérgicos y de este modo reducir la liberación sináptica de glutamato. Pittenger y *col.*, The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 3: 69-81, 2006. *N*-acetilcisteína también puede proteger las células gliales contra la toxicidad del glutamato, recuperar los niveles de glutatión y atenuar los niveles tóxicos del glutamato. Misma referencia. 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 de β -lactama regulan positivamente el transportador de captación de glutamato glial y presentan efectos neuroprotectores en un modelo de ratón de ELA. Rothstein y *col.*, Nature, 433: 73-77,2005.

Resultará fácilmente evidente para un experto habitual en la técnica relevante que pueden realizarse otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los métodos y aplicaciones descritos en el presente documento sin alejarse del alcance de la invención o cualquier realización de la misma. Habiendo ahora descrito la presente invención en detalle, se entenderá lo mismo más claramente por referencia al siguiente ejemplo, que se incluye con el presente documento para fines de ilustración solamente y no se pretende que sea limitante de la invención.

Ejemplo 1

Aumento de riluzol en el trastorno obsesivo compulsivo resistente a tratamiento

Procedimientos y materiales

Se reclutaron trece pacientes de la Clínica de Investigación del TOC de Yale. Se enumeran características de pacientes y estados de paciente hospitalizado/paciente ambulatorio en la Tabla 1. Todos los pacientes proporcionaron consentimiento informado por escrito antes de la participación en el estudio. El estudio se aprobó por el Comité de Investigaciones Humanas de la Universidad de Yale, New Haven, Connecticut. Los pacientes entre las edades de 18 y 65 con un diagnóstico de DSM-IV primario de TOC que no habían respondido clínicamente a al menos ocho semanas de tratamiento con IRS eran elegibles para participación en el estudio. El fracaso del tratamiento se definió por una puntuación de escala obsesiva compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) > 16 a pesar de al menos ocho semanas de tratamiento con la máxima dosis tolerada de una medicación de IRS. Adicionalmente, los síntomas de TOC tenían que estar presentes durante al menos un año y ser de al menos gravedad moderada en el artículo de gravedad de enfermedad de la escala de impresión global clínica. Los pacientes con un trastorno psicótico primario, psicocirugía previa para TOC, uso de sustancias ilícitas durante el mes anterior, trastorno compulsivo, traumatismo craneal significativo, enfermedad médica aguda o LFT de línea basal elevados (es decir, mayor de dos veces los límites superiores de lo normal) se excluyeron de la participación en el estudio. Se confirmaron los diagnósticos usando la entrevista clínica estructurada para trastornos de DSM-IV de eje 1. La depresión mayor fue el diagnóstico comórbido más común, apareciendo en 10 de los 13 pacientes. Los pacientes tenían que haber fracasado con al menos ocho semanas de tratamiento con su medicación de IRS actual. Se permitieron medicaciones psicotrópicas conjuntas solamente si se recetaban a 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 sujetos iniciales sugirieran respuesta terapéutica continuada con el tiempo, el estudio se extendió a nueve semanas y después a doce semanas.

El riluzol se inició y se mantuvo a una dosis de 50 mg dos veces al día. Se evalúa a los sujetos semanalmente con escalas de clasificación administradas por un médico: Y-BOCS, artículo de mejora global/impresión global clínica (CGI/GI), inventario de depresión de Hamilton (HAM-D), e inventario de ansiedad de Hamilton (HAM-A). Se supervisaron los ensayos de la función hepática en la línea basal y cada tres semanas a lo largo del estudio. Debido al tiempo de tratamiento variable (6-12 semanas), Y-BOCS, HAM- D y HAM-A se realizaron en SAS PROC MIXED usando modelos de efectos mixtos con el tiempo (línea basal hasta semana 9) como efecto fijo y una matriz de patrón de varianza-covarianza estructurado (Gueorguieva y Krystal, Archives of General Psychiatry 61: 310-317, 2004; Brown y Prescott, Applied Mixed Models in Medicina, John Wiley & Sons 1999; Nueva York, NY). Se realizó CGI/GI usando el mismo modelo con el tiempo (línea basal hasta la semana 7) como efecto fijo. Se seleccionó la matriz de varianza-covarianza de mejor ajuste de acuerdo con el criterio de información de Akaike.

Resultados

Trece pacientes entraron en el estudio y solamente un sujeto, sensible al tratamiento, lo dejó en la semana nueve debido a una situación familiar. Previos ensayos de tratamiento de IRS, historial de estrategias de refuerzo, terapia

conductual cognitiva previa, dosificación de medicaciones conjuntas y variables de resultados para cada paciente se muestran en la Tabla 2. El número medio de ensayos de medicación previamente fallidos incluyeron 3,5 ($\pm 1,7$) ensayos de IRS/IRSN/ATC y 1,3 ($\pm 1,5$) ensayos de refuerzo con antagonistas de dopamina. Adicionalmente, doce de los trece sujetos fracasaron en ensayos previos de terapia conductual cognitiva. Las dosis medias de medicaciones conjuntas durante el estudio, dosificadas solas 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 de Y-BOCS media de pacientes que entraban en el estudio era de 30,7 ($\pm 6,6$), lo que indica síntomas de TOC graves. Se habían publicado previamente datos de un paciente como un informe de caso (Coric y col. 2003).

La Figura 1 ilustra la puntuación de Y-BOCS media para todos los participantes en el estudio. La Y-BOCS media para el grupo en la línea basal fue de 30,7 ($\pm 6,6$) y al final del estudio fue de 17,7 ($\pm 8,6$), lo que representa una reducción global del 42 % para la cohorte completa. Las puntuaciones de Y-BOCS mejoraron significativamente a lo largo del tiempo ($F_{1, 11,1} = 19,78, p=0,001$). Siete de los trece pacientes (54 %) demostraron una reducción > 35 % en las puntuaciones de Y-BOCS. Cinco de los trece pacientes (39 %) se clasificaron como sensibles al tratamiento, como se define por una reducción del 35 % o mayor en Y-BOCS de línea basal, una Y-BOCS final de 16 o menos, y el consenso de los médicos tratantes. El porcentaje de reducción en las puntuaciones de Y-BOCS de línea basal al final del estudio varió de 38 a 76 % en pacientes sensibles. Dos de los cinco pacientes sensibles se caracterizaron predominantemente por comportamientos de acumulación. Las puntuaciones de CGI/GI administradas por el especialista clínico mejoraron significativamente a lo largo del tiempo ($F_{1, 16,2}=20,99, p=0,0003$). La línea basal media de CGI/GI fue 4 (± 0), CGI/GI a la semana 6 fue de 3,2 ($\pm 0,6$), CGI/GI a la semana 9 fue de 2,66 ($\pm 0,5$), y CGI/GI a la semana 12 fue de 2,33 (± 1).

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

Un grupo de control de pacientes con depresión resistente a tratamiento solamente también mostró mejora significativa de las puntuaciones de HAM-D en respuesta a riluzol en este estudio. Véase Figura 3 y 4.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con TOC tratados con IRS con adición de riluzol

N.º de paciente/ edad (a)/ sexo/ etnia	Edad de inicio de TOC (a)	Duración de TOC (a)	Tipo de síntomas de TOC	Diagnósticos de comorbilidad	Historial familiar psiquiátrico
001/34/M/W [‡]	11	23	Agr, sex	MDD	TOC (abuelo p); anorexia (hermana)
002/53/F/W [‡]	48	5	Agr, sex	MDD, Tic	Suicidio (abuelo p, tío p)
003/29/M/W	10	19	Agr, ctm, rel, lim/lav, ver, cnt, nds	MDD, Tic	TOC (padre)
004/50/F/W	23	27	Sim/ext, ord/col	MDD	Ninguno
005/36/M/W [‡]	22	14	Ver, rpt, nds	Ninguno	TOC (padre); MDD (madre); trastorno del pánico (padre); TAG (hermano, hermana)
006/23/F/W [‡]	22	1	Som, ctm, lim/lav	MDD	Ninguno
007/61/F/W	30	31	Acu, sim/ext, ver, rpt, cnt, ord/col, nds	Ninguno	TOC (madre); abuso de alcohol (padre)
008/30/M/W [‡]	16	14	Agr, sex,	MDD	Ninguno
009/61/F/AA	43	18	Rel, ver, cnt Acu, rel	MDD	Ninguno
010/29/F/W [‡]	18	11	Lim/lav, cnt, sim/ext, ver, cnt, rpt, acu	MDD	TOC (abuelo m); esquizofrenia (abuela p)

(continuación)

N.º de paciente./Edad de edad (a)/ sexo/ etnia	Edad de inicio de TOC (a)	Duración de TOC (a)	Tipo de síntomas de TOC	Diagnósticos de comorbilidad	Historial familiar psiquiátrico
011/46/F/‡	24	22	Ctm, acu, lim/lav, ver, sim/ext	Ninguno	Ninguno
012/30/F/W	22	8	Ver, sim/ext, rpt, ord/col, ndf	MDD	Ninguno
013/50/M/W‡	21	29	Sim/ext, ctm, lim/lav, acu, ver, rpt, ord/col, nds	MDD	MDD (padre, abuela m + padre, tío + tía p); abuso de alcohol (padre)

TOC, trastorno obsesivo compulsivo; MDD, trastorno depresivo mayor; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; pánico, trastorno del pánico; Tic, trastorno de Tic; M, masculino; F, femenino; W, caucásico; AA, afroamericano; m, materno; p, paterno.

5 Agr indica agresivo; sim/ext, simetría, exactitud; ver, verificación; nds, necesidad de saber; rpt, repetición; ord/col, ordenamiento/colocación; ctm, contaminación; lim/lav, limpieza/lavado; som, somático; rel, religioso; acu, acumulación; cnt, contar; ndf, necesidad de tocar, golpear o frotar; y sex, sexual.

‡ Tratado como paciente hospitalizado

Tabla 2. Datos de tratamiento de pacientes con TOC tratados con adición de riluzol a IRS

Pc	N.º de Ensayos de tratamiento con IRS previos	Ensayos de tratamiento con IRS previos	Aumento neuroléptico previo	Terapia conductual previa	IRS actual	Dosis de IRS diaria	Medicaciones conjuntas	Respuesta a tratamiento de CGI	Puntuación YBOC antes/ después	Puntuación HAM-D antes/ después	Puntuación HAM-A antes/ después
1º	4	Citalopram, fluvoxamina, venlafaxina	Sí	Sí	Fluvoxamina	300 mg	Clonazepam 1 mg qhs	3	19/11*	52/33*	22/20
2º	3	Sertralina	Sí	No	Clomipramina	350 mg	Olanzapina 7,5 mg qhs	4	18/14*	37/25	18/15
3º	6	Fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina, venlafaxina	Sí	Sí	Clomipramina	225 mg	Buspar 30 mg qhs	3	35/34	12/12	7/3*
4ª	7	Sertralina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, escitalopram, clomipramina, fluvoxamina	Sí	Sí	Escitalopram	20 mg	Ninguno	4	40/39	25/29	14/31

(continuación)

Pc	N.º de Ensayos de medicación previos	de Aumento de IRS	de Aumento de IRS	de Aumento de IRS	de Aumento de IRS	de Aumento de IRS	de Aumento de IRS	de Aumento de IRS	Respuesta a tratamiento de YBOC		Puntuación HAM-D		Puntuación HAM-A	
									CGI	antes/ después	antes/ después	antes/ después	antes/ después	
5 ^b	4	Fluvoxamina, clomipramina, buspirona	No	Sí	Fluoxetina	80 mg	Quetiapina 50 mg	qhs	3	32/28	15/13	14/14		
6 ^a	2	Escitalopram	Sí	Sí	Escitalopram	20 mg	Risperidona 5 mg	qhs	2	37/16*	56/16*	25/8*		
7 ^c	2	Fluoxetina	No	Sí	Fluoxetina	80 mg	Ninguno		3	31/13*	17/20	13/12		
8 ^c	5	Sertralina, fluvoxamina, paroxetina, clomipramina	Sí	Sí	Clomipramina	250 mg	Olanzapina 15 mg	mg qhs	3	35/32	28/30	22/15		
9 ^c	3	Fluvoxamina, fluoxetina	No	Sí	Fluoxetina	80 mg	Ninguno	Clonazepam 0,5 mg tid	1	33/8*	41/11*	29/10*		
10 ^c	2	Fluvoxamina	Sí	Sí	Fluvoxamina	300 mg	Clonazepam 0,5 mg b/d		3	32/20*	31/20*	19/15		
11 ^c	1	Fluoxetina	No	Sí	Fluoxetina	80 mg	Clonazepam 0,5 mg q/d		2	34/20*	18/3*	11/4*		

(continuación)

Pc	N.º de Ensayos de Ensayos de medicación previos	N.º de Ensayos de medicación previos	de Aumento de IRS neuroléptico con IRS neuroléptico con	Terapia conductual previa	IRS actual	Dosis de Medicaciones IRS diarias conjuntas	Respuesta a tratamiento de CGI	Puntuación YBOC antes/ después	Puntuación HAM-D antes/ después	Puntuación HAM-A antes/ después
12 ^c	4	Fluoxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina	Sí	Sí	Clomipramina	225 mg	2	28/21	25/19	18/11*
13 ^c	3	Paroxetina, fluvoxamina, clomipramina	No	Sí	Fluvoxamina	300 mg	2	25/12*	33/18*	24/9*
						Topiramina 50 mg bid, Clonazepam 1 mg qhs				

Abreviaturas: YBOCS, escala obsesiva compulsiva de Yale Brown; Ham-D, escala de clasificación de depresión de Hamilton; Ham-A, escala de clasificación de ansiedad de Hamilton; CGI, impresiones globales clínicas; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qhs, cuatro veces al día; qid, cuatro veces al día; qhs, proporcionado al irse a dormir

*: >35 % de reducción en escalas de clasificación antes/después

a: duración del estudio 6 semanas

b: duración del estudio 9 semanas

c: duración del estudio 12 semanas

c-: el sujeto se admitió para un estudio de 12 semanas, respondió a tratamiento, y dejó el estudio en la semana 9 debido a una situación familiar (representa el único abandono del estudio)

ANÁLISIS

Este estudio abierto sugiere que la atenuación directa de la actividad glutamatérgica puede ser eficaz en TOC resistente a tratamiento. Además, las mejoras observadas en las puntuaciones de Y-BOCS, HAM-D y HAM-A después de la adición de riluzol son coherentes con informes clínicos recientes que sugieren que la modulación de las rutas glutamatérgicas usando el agente antiglutamatérgico riluzol puede proporcionar alivio sintomático en los trastornos de ansiedad y anímicos (Coric y col., *Psychopharmacology* 167: 210-220, 2003; Sanacora y col., *Am J Psychiatry*. 161 (11): 2132, 2004; Zarate y col., *Am. J. Psych.* 161: 171-4, 2004).

Se ha observado que el tratamiento de TOC eficaz con medicaciones de IRS conduce a una reducción del tono glutamatérgico en la red de CST (Rosenberg y col., *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 39 (9): 1096-103, 2000). Aunque se ha asociado TOC con actividad aumentada en la red de CST, puede no estar asociado con un aumento global en la función glutamatérgica. De hecho, un informe reciente muestra concentraciones de glutamato reducidas en el giro cingulado anterior tanto en TOC como en depresión mayor (Rosenberg y col., *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43 (9): 1146-53, 2004). Se requieren estudios adicionales para determinar si el riluzol se dirige preferentemente a componentes del circuito de CST o tiene un efecto más global. Adicionalmente, el papel del glutamato en la patofisiología de los trastornos anímicos y de ansiedad aún debe dilucidarse. La relación entre los niveles de glutamato o Glx medidos con ¹H-MRS y la tasa de neurotransmisión glutamatérgica también está lejos de aclararse (Seibyl y col., *Neurobiology of Mental Illness*, Charney y col., eds., Oxford Univ. Press, NY, 170-189, 2001). El glutamato está presente en todas las células del cerebro, donde participa en varias funciones celulares no relacionadas con la neurotransmisión. Aunque el glutamato es el sustrato para neurotransmisión glutamatérgica, no está claro si los aumentos o las reducciones en los niveles de glutamato medidos por ¹H-MRS reflejan liberación de glutamato sináptico. El grado en que el glutamato sináptico o extrasináptico contribuye a la señal de glutamato de ¹H-MRS se desconoce. Los inventores plantean la hipótesis de que el riluzol puede reducir el glutamato sináptico atenuando los aumentos de los niveles de glutamato extrasináptico que pueden surgir como consecuencia de la alteración de la capacidad del glutamato glial (Sanacora y col., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1003: 292-308, 2003). Por lo tanto, la eficacia antidepressiva del riluzol podría ser coherente con estudios que describen aumentos (Sanacora y col., *Arch. Gen. Psychiatry*, 61: 705-713, 2004) o reducciones (Auer y col., *Biol. Psychiatry* 47 (4): 305-13, 2000) en los niveles de glutamato cortical. Serán necesarios estudios futuros que empleen ¹³C-MRS que pueda separar las tasas metabólicas gliales y neuronales para definir la naturaleza de las alteraciones glutamatérgicas en TOC y depresión (Lebon y col., *J. Neurosci.* 22 (5): 1523-31, 2002; Shen y col., *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 96 (14): 8235-40, 1999).

La enfermedad psiquiátrica comórbida más habitual en el estudio actual fue el trastorno depresivo mayor (MDD). Los estudios sugieren que la presencia de MDD en pacientes con TOC afecta negativamente al resultado del tratamiento (Foa y col., *J. Consult. Clin. Psychol.* 51: 287-297, 1983; Overbeck y col., *J. Clin. Psychiatry* 63: 1106-1112, 2002). Con estimaciones recientes de la comorbilidad entre TOC y MDD que varían del 21 al 54 % (Abramowitz, *J. Clin. Psychol.* 60: 1133-1141, 2004), el porcentaje mayor de lo esperado de sujetos del estudio con estos trastornos comórbidos (77 %) refleja probablemente la gravedad de la resistencia al tratamiento en esta población de estudio. Es importante observar que la eficacia del refuerzo por riluzol en TOC resistente a tratamiento siguió siendo significativa incluso cuando se covaría con respecto a la magnitud del efecto antidepressivo en el estudio actual. La observación clínica de que los IRS, antagonistas de dopamina y ahora riluzol son útiles para síntomas tanto anímicos como de TOC sugiere un solapamiento parcial entre la patofisiología de estos trastornos.

El riluzol se toleró bien en el estudio de los inventores y ningún paciente abandonó el tratamiento debido a efectos adversos. El riluzol se asocia en general con aumentos transitorios de LFT; más del 50 % de los pacientes tratados con riluzol experimentan aumentos en al menos una medida de LFT y aproximadamente 2 % experimentan aumentos de LFT > cinco veces en índice superior de lo normal (Aventis 2004). De acuerdo con el Physician's Desk Reference, los LFT deberían supervisarse cada mes durante los primeros tres meses del tratamiento, cada tres meses durante el resto del primer año, y después periódicamente. Los LFT en suero deberían supervisarse más frecuentemente en pacientes que desarrollan aumentos. La terapia con riluzol se detuvo para aumentos de LFT mayores de 5 x normal en ensayos de campo de ALS. En el estudio actual, un paciente demostró un aumento asintomático en ATL que excedía nueve veces lo normal, pero ALT se redujo rápidamente tras el ensayo repetido y supervisión semanal cuidadosa. Los LFT se supervisaron cada tres semanas en el estudio actual y más frecuentemente en los pacientes que desarrollaron aumentos significativos.

Este estudio tiene varias limitaciones, incluyendo su diseño abierto, número relativamente pequeño de pacientes, falta de un lavado antes del inicio de tratamiento con riluzol y conjunto con medicaciones psicotrópicas convencionales. El uso de medicaciones conjuntas hace imposible determinar si la respuesta al tratamiento se debió al riluzol solamente o su combinación con otras medicaciones. Este estudio tampoco aborda los efectos a largo plazo del tratamiento con riluzol. Finalmente, se requirió que los pacientes tuvieran regímenes de medicaciones estables durante solamente cuatro semanas antes del inicio del estudio, planteando la posibilidad de que parte del efecto del tratamiento represente una respuesta retardada a un inicio más temprano de otras medicaciones. A pesar de estas limitaciones, la mejora es indicativa en las puntuaciones de Y-BOCS en esta población resistente a tratamiento sugiere que la adición de riluzol puede tener beneficio clínico práctico en pacientes con TOC. Además, la eficacia del riluzol en el estudio actual tiene importantes implicaciones teóricas para el papel potencial de los sistemas glutamatérgicos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y anímicos. Futuros estudios controlados por placebo en poblaciones mayores sin duda continuarán a partir de estos datos preliminares prometedores.

Ejemplo 2

Uso de agentes moduladores de glutamato para tratamiento de trastornos de ansiedad y tricotilomanía

Trastornos de ansiedad

5 Se llevó a cabo un estudio de trece pacientes con síntomas de ansiedad y anímicos. Se midió la ansiedad de línea basal de los pacientes usando la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A). La HAM-A es una escala de clasificación desarrollada para cuantificar la gravedad de la sintomatología de la ansiedad, usada con frecuencia en evaluación farmacológica psicotrópica. Consiste en 14 artículos, cada uno definido por una serie de síntomas. Cada artículo se clasifica en una escala de 5 puntos, que varía de 0 (no presente) a 4 (grave). Los pacientes se trataron después con riluzol, un agente modulador de glutamato, y se siguió con HAM-D semanalmente.

10 Métodos. Se trataron trece pacientes entre 18 y 65 años de edad con síntomas de ansiedad con la adición de riluzol a su farmacoterapia existente. Se obtuvieron semanalmente puntuaciones de inventario de ansiedad de Hamilton (HAM-A).

15 Resultados: trece participantes en el estudio recibieron 50 mg de riluzol dos veces al día. Las puntuaciones de HAM-A para el grupo mejoraron significativamente a lo largo del tiempo ($F_{1, 10,8}=9,12$, $p=0,012$; $F_{1, 11,2}=7,9$, $p=0,017$, respectivamente). El riluzol se toleró bien sin observarse efectos adversos graves. La Figura 5 muestra puntuaciones de HAM-A antes y después del tratamiento para cada sujeto del estudio. Los sujetos P3, P5, P6, P7, P11, P12 con reducción $\geq 35\%$ en puntuaciones de HAM-A después del tratamiento del estudio con riluzol. La Figura 6 muestra la media de puntuaciones de HAM-A antes y después del tratamiento para cada sujeto del estudio. Trece participantes en el estudio recibieron 50 mg de riluzol dos veces al día. Las puntuaciones de HAM-A para el grupo mejoraron significativamente a lo largo del tiempo ($F_{1, 10,8}=9,12$, $p=0,012$; $F_{1, 11,2}=7,9$, $p=0,017$, respectivamente). Media de HAM-A pre-tratamiento= $18,2 \pm 6,2$ y media de HAM-A post tratamiento= $12,8 \pm 7,2$.

20 Conclusiones: parece que el riluzol tiene propiedades ansiolíticas significativas. La adición de riluzol parece tener beneficio clínico práctico en pacientes con síntomas de ansiedad.

Sumario

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

Tricotilomanía

30 Informe de caso: la señora Z es una mujer con un largo historial de tricotilomanía que no respondió al tratamiento anterior con medicaciones inhibitoras de la recaptación de serotonina. Se la estaba tratando con 30 mg de Lexapro y no consiguió demostrar una respuesta al tratamiento. Se inició tratamiento con riluzol a 50 mg dos veces al día y se valoró hasta 100 mg dos veces al día. La señora Z demostró una reducción notable en los síntomas de tricotilomanía como se demuestra por reducciones clínicamente significativas en la escala de tirones de pelo del Hospital General de Massachusetts (MGH) y la escala de tricotilomanía del Instituto Psiquiátrico (PITS). La Figura 7 muestra una reducción del 74 % en la puntuación PITS después de 6 semanas de tratamiento con adición de riluzol. 35 La Figura 8 muestra la puntuación de escala de tirones de pelo del Hospital General de Massachusetts (MGH) antes y después del tratamiento con riluzol. Hubo una reducción $>35\%$ en la puntuación de escala de tirones de pelo de MGH después de 12 semanas de tratamiento con riluzol. La señora Z experimentó un cese de los síntomas de tricotilomanía.

Sumario

40 Este informe de caso 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 al que se ha diagnosticado tricotilomanía

45 La tricotilomanía (TTM) es un trastorno de control de los impulsos caracterizado por tirones de pelo compulsivos. Aunque la incidencia de los tirones de pelo es bastante alta en algunas poblaciones, menos del 1 % de la población cumple los criterios completos para TTM (Christensen y col., J. Clin. Psychiatry 52 (10): 415-7, 1991; King y col., J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 38 (12): 1470- 1, 1995; Walsh y McDougle, Expert Opin. Pharmacother. 6 (6): 975- 84, 2005). Los casos graves pueden conducir a calvas y discapacidad social notable. Aunque la TTM está clasificada como un trastorno de control de los impulsos, algunos especialistas técnicos conceptualizan TTM como parte de un espectro de trastornos caracterizados por comportamiento compulsivo, incluyendo trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y síndrome de Tourette. La hipótesis de que la TTM y el TOC están relacionados etiológicamente se basa en gran medida en la similitud fenomenológica, altos niveles de comorbilidad, y una prevalencia aumentada de TOC en parientes de primer grado de probandos de TTM. Aunque la propuesta de que TOC y TTM son trastornos relacionados sigue siendo controvertida, ha motivado ensayos de estrategias farmacológicas que se sabe 50

que son eficaces en TOC en pacientes con TTM. El tratamiento por IRSS de TTM ha mostrado resultados irregulares: dos estudios controlados por placebo con doble ocultación de fluoxetina no han mostrado ningún beneficio uniforme (Streichenwein y col., *Am. J. Psychiatry* 152: 1192-1196, 1995; Christenson y col., *Am. J. Psychiatry* 148: 1566- 1571, 1991; Stanley y col., *J. Clin. Psychiatry* 52: 282, 1991; Stanley y col., *J. Clin. Psychopharmacol.* 17 (4): 278-83, 1997; revisado en Walsh y McDougale, *Expert Opin. Pharmacother.* 6 (6): 975- 84, 2005); aunque la clomipramina, un antidepresivo tricíclico con fuerte actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, ha mostrado beneficio en TTM en algunos estudios clínicos, aunque en algunos estudios la mayoría de los pacientes parecen recaer después de semanas o meses de tratamiento continuado (por ejemplo, Swedo y col., *N. Engl. J. Med.* 321 (8): 497- 501, 1989; Swedo y col., *N. Engl. J. Med.* 329 (2): 141- 2, 1993; revisado en Walsh y McDougale, *Expert Opin. Pharmacother.* 6 (6): 975- 84, 2005). El refuerzo del tratamiento con IRSS con antipsicóticos atípicos, que es eficaz en algunos casos de TOC resistente a IRSS, ha mostrado una reducción significativa en los tirones de pelo en algunos informes de casos y series abiertas pequeñas (revisado en Walsh y McDougale, *Expert Opin. Pharmacother.* 6 (6): 975- 84, 2005).

Las observaciones preclínicas y clínicas sugieren que la actividad del glutamato desregulada puede contribuir a la patofisiología de TOC, y los inventores han observado beneficio de fármacos que modulan la neurotransmisión glutamatérgica en estudios preliminares (Pittenger y col., *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 3: 69-81, 2006). En particular, han descubierto que el fármaco antiglutamatérgico riluzol (Rilutek, Aventis Pharmaceuticals), que se cree que reduce el glutamato sináptico, es beneficioso para pacientes con TOC refractario en un ensayo abierto inicial (Coric y col., *Psychopharmacology*, 167: 219- 220, 2003; Coric y col., *Biol. Psychiatry*, 58: 424-428, 2005). Aquí se describe el uso exitoso de riluzol en un paciente con TTM crónica, grave.

La señora B es una mujer de 53 años de edad con un historial de TTM y depresión mayor recurrente desde la adolescencia. Los ensayos de tratamiento adecuado previos sin efectos duraderos incluyeron: terapia conductual cognitiva con especialistas clínicos experimentados, IRSS (fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram) y otros antidepresivos (bupropión, clomipramina, venlafaxina). El periodo más largo de abstinencia para tirones de pelo fue un periodo de tres semanas a finales de los años 80 durante un ensayo de IRSS temprano, pero los síntomas volvieron poco después. En el momento de presentarse en la clínica de los inventores, la señora B estaba tomando 30 mg de escitalopram diariamente sin ningún beneficio para sus síntomas de tirones de pelo o depresivos, y pudo estar como máximo dos días sin tirarse del pelo.

La localización de los tirones de pelo se centró principalmente en el cuero cabelludo, y llevaba una peluca para cubrir su alopecia frontal resultante. La señora B caracterizaba su malestar por los tirones de pelo como de moderado a grave. Los tirones de pelo en la presentación eran graves, como se cuantificó por una puntuación de escala de tricotilomanía del Instituto Psiquiátrico (PITS) de 23 y una puntuación de escala de tirones de pelo del Hospital General de Massachusetts (MGH) de 17, (véase Figura 9). También presentó ánimo deprimido, impotencia, desesperanza, menor concentración, menor interés en las actividades, baja energía, insomnio y sentimientos de extrema culpa y vergüenza. Su índice de depresión de Hamilton (HAM-D) en el momento de la presentación era de 26.

Después de obtener el consentimiento informado para uso extraoficial, se inició tratamiento clínico con riluzol a 50 mg dos veces al día. Experimentó una reducción inicial en los tirones de pelo pero después experimentó una reaparición de los síntomas. Durante el transcurso de tres meses, el riluzol se valoró hacia arriba hasta 150 mg y después 200 mg diariamente para abordar sus síntomas de TTM y depresivos residuales. La depresión mejoró rápidamente, su HAM-D se redujo a 7 en la semana 16 (véase Figura 9). Con la valoración positiva de riluzol, sus impulsos de tirar del pelo desaparecieron completamente, con una bajada correspondiente en sus clasificaciones de TTM (véase Figura 9).

En un seguimiento reciente (72 semanas después de iniciar el tratamiento con riluzol) la señora B ha continuado con una dosis estable de 100 mg dos veces al día de riluzol y ha indicado que los impulsos de tirar del pelo continuaron siendo mínimos y se ignoraron fácilmente. Adicionalmente, continuó la mejora de su ánimo. La reducción de los comportamientos de tirones de pelo de la señora B también fueron evidentes por el recrecimiento significativo del pelo y la reducción continuada de las escalas de clasificación de síntomas depresivos y TTM (véase Figura 9). Su especialista clínico ambulatorio desde hace tiempo indicó que la señora B había sido incapaz previamente de mantener dicho periodo extendido sin tirones de pelo significativos, y descubrió que era más socialmente proactiva y asertiva, perspicaz, resistente a factores de tensión externos que en cualquier momento en los veinte años anteriores.

Este caso ilustra la utilidad potencial de los agentes antiglutamatérgicos en el tratamiento de tricotilomanía refractaria. Esto refleja la utilidad aparente previamente indicada en estudios pequeños y series de casos en TOC (Coric y col., *Psychopharmacology*, 167: 219-220, 2003; Coric y col., *Biol. Psychiatry*, 58:424-428, 2005), dermatilomanía (Sasso y col., *J. Clin. Psychopharmacol.*, en prensa), y comportamiento de autolesión compulsivo (Pittenger y col., *J. Clin. Psychiatry.* 66 (11): 1492-3, 2005). Además, la mejora en su depresión refractaria al tratamiento se añade a la creciente bibliografía sobre la utilidad de agentes antiglutamatérgicos en el tratamiento de la depresión (por ejemplo Zarate y col., *Am. J. Psych.* 161: 171-4, 2004; Zarate y col., *Biol. Psych.* 57: 430- 432, 2005; Sanacora y col., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1003: 292- 308, 2003; Sanacora y col., *Am. J. Psychiatry.* 161 (11): 2132, 2004). Aunque el efecto drástico sobre su TTM previamente intratable, en el contexto de estudios previos que

sugieren un papel para riluzol en el tratamiento de síndromes conductuales compulsivos, argumenta a favor de un efecto directo de este agente modulador del glutamato en sus tirones de pelo compulsivos, sigue siendo posible que la mejora de su TTM sea secundaria de la mejora notable de su depresión (aunque históricamente en este paciente TTM había persistido incluso durante periodos de ánimo mejorado). Aunque las generalizaciones realizadas a partir de observaciones de un único caso son inherentemente limitadas, las observaciones de los inventores en este paciente sugieren que el riluzol y otros agentes moduladores de glutamato merecen estudio posterior en el tratamiento de TTM refractaria.

Ejemplo 4

Efectos beneficiosos del agente modulador de glutamato riluzol en trastornos alimentarios y comportamientos de dermatilomanía patológicos

Informe de caso

La señora B era una mujer de 52 años de edad con un largo historial de trastornos de comportamientos alimentarios, dermatilomanía patológica, obsesiones, compulsiones, depresión y un diagnóstico previo de trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD). Los diagnósticos de TOC, trastorno depresivo mayor (MDD) y anorexia nerviosa se confirmaron usando la entrevista clínica estructurada para trastornos del eje 1 de DSM-IV, versión clínica. Hasler y col., *Psychiatry Res.* 135 (2): 121-32, 2005. Su historial familiar fue significativo para anorexia en su madre, trastorno bipolar en su abuela materna, y alcoholismo en su hermano, padre y abuelo paterno.

Los trastornos de comportamientos alimentarios de la señora B comenzaron en la adolescencia y habían estado presentes durante la adultez. Alternaba entre periodos de restricción grave, que condujo a múltiples hospitalizaciones por falta de crecimiento y periodos de atracones y purgas. En el periodo de varios meses antes de la admisión, la señora B comía una comida pequeña al día y purgaba "una vez un buen día, cuatro veces un mal día". La señora B también describió comportamiento de dermatilomanía de larga duración que era tan grave que condujo a infecciones faciales recurrentes que requerían el cuidado de un dermatólogo y terapia antibiótica ocasional. Cualquier fallo percibido en su cara desencadenaría el impulso de rascar o apretar la lesión, y con frecuencia usaba pinzas o alfileres para este fin. Evitaba situaciones sociales debido a la "vergüenza" por la apariencia de su piel facial escoriada. En el momento de la entrevista inicial, la señora B tenía múltiples lesiones en diferentes estadios de curación sobre su cara. Los síntomas de TOC de la señora B incluían comportamientos de organización, colección y acumulación graves, así como obsesiones con respecto a higiene y limpieza compulsiva.

La señora B había tenido previamente ensayos de varios antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos [IRSS], paroxetina, fluoxetina, citalopram, nefazodona y escitalopram; el inhibidor de la recaptación de serotonina/norepinefrina duloxetina, y el antidepresivo tricíclico clomipramina) solos o en combinación con estabilizadores anímicos (litio y ácido valproico) y antipsicóticos (risperidona, ziprasidona y aripiprazol). En el momento de la hospitalización, había tenido un régimen estable de 40 mg de fluoxetina dos veces al día y 20 mg de anfetamina/dextroanfetamina dos veces al día durante dos meses.

Se admitió a la señora B en la Unidad de Investigación de Neurociencia Clínica de las Instalaciones de Investigación Abraham Ribicoff (New Haven, CT). Después de proporcionar consentimiento informado para uso de medicación extraoficial, se añadieron 50 mg de riluzol dos veces al día a su fluoxetina. Dada la falta de síntomas de ADHD prominentes, se redujo gradualmente la anfetamina/dextroanfetamina y se interrumpió durante tres semanas. Se aumentó el riluzol hasta 100 mg dos veces al día justo antes del alta para maximizar el alivio de los síntomas. La señora B toleró bien el riluzol, quejándose solamente de una fatiga leve que se resolvió después de los primeros días de terapia. Las enzimas hepáticas se supervisaron mensualmente y permanecieron estables. La señora B participó en terapia de grupo e individual diaria, y se instituyó un plan de prevención de respuesta y exposición conductual para abordar sus comportamientos de plancha y limpieza obsesivos. No se dirigieron intervenciones conductuales específicas a sus comportamientos de alimentación o dermatilomanía.

Los comportamientos alimentarios se supervisaron por el autoinforme del paciente y observaciones por personal de tratamiento durante las comidas. No se registraron los pesos semanales, a petición del paciente, debido a la extrema ansiedad en torno a la noción de conocer su peso. Los comportamientos de dermatilomanía de la señora B también se supervisaron por el personal de tratamiento, e informó retrospectivamente de la gravedad de estos comportamientos en la escala de impacto de dermatilomanía (SPIS), un instrumento de autoinforme validado de 10 artículos diseñado para medir el impacto psicosocial de dermatilomanía repetitiva. Keuthen y col., *Psychosomatics* 42 (5): 397-403, 2001. Los síntomas de TOC y depresivos se siguieron semanalmente con la escala obsesivo compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS), la escala de clasificación de ansiedad de Hamilton (HAM-A), y la escala de clasificación de depresión de Hamilton (HAM-D).

Los síntomas de la señora B mejoraron significativamente durante el transcurso de cuatro semanas de aumento de riluzol. Con respecto a su trastorno del comportamiento alimentario, inicialmente tuvo problemas con la selección de menú, indicando múltiples alergias alimentarias falsas, y tuvo dificultad para comer en público en tiempos de comida programados regularmente. Al final de su hospitalización, describió las siguientes mejoras: "Como y no me obsesiono acerca de ello durante horas. No tengo problemas para comer en una mesa. Como cuatro veces al día. Ni

siquiera tengo la necesidad de vomitar". Durante la segunda semana de tratamiento, se purgó dos veces en un día. A continuación, indicó solamente un único impulso de vomitar, la semana tres, que fue capaz de reprimir. Con respecto a su comportamiento alimentario en general, la señora B indicó al alta, "Ahora me siento como una persona normal".

5 La señora B también indicó mejora significativa en sus comportamientos de dermatilomanía (véase Figura 10B). Indicó que su necesidad de rascarse se hizo menos intensa y que ya no tenía que usar maquillaje para cubrir las lesiones faciales. Clínicamente, su piel parecía más sana, sin áreas escoriadas obvias. Al alta, indicó que el comportamiento de dermatilomanía "aún está ahí, pero está mejor". Esta mejora subjetiva fue coherente con las observaciones del personal de comportamientos de dermatilomanía atenuados, mejoras notables en sus lesiones faciales durante el examen clínico directo, y comparación de fotografías en el momento de admisión/alta.

10 Las puntuaciones de la señora B en Y-BOCS, HAM-A y HAM-D mejoraron regularmente a lo largo del ciclo de tratamiento (véase Figura 10A). Sus obsesiones y comportamientos compulsivos se redujeron, y fue capaz de reducir la cantidad de tiempo que pasaba limpiando, planchando y organizando. El día del alta, con respecto a sus síntomas de TOC, observó "esto es lo más parecido a normal que me he sentido nunca. Nunca he tenido tanta paz en mi cabeza". Se dio de alta a la señora B con 100 mg de riluzol dos veces al día y 40 mg de fluoxetina dos veces al día.

Análisis

20 Estas observaciones clínicas sugieren la eficacia de un agente de modulación de glutamato en el tratamiento de trastornos alimentarios y dermatilomanía patológica. El glutamato participa de forma importante en la regulación del comportamiento alimentario. Bums y Ritter, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 56 (1): 145-9, 1997; Zeni y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 65 (1): 67-74, 2000; Georgescu y col., *J. Neurosci.* 25 (11): 2933-40, 2005. Datos sustanciales implican al glutamato GABA en el control hipotalámico de la alimentación mediante modulación del neuropéptido Y y neuronas que contienen pro-opiomelanocortina. Duva y col., *Neurosci. Res.* 52 (1): 95-106, 2005; Kiss y col., *Neuroreport* 8 (17): 3703-7, 1997; van den Pol, *Neuron* 40 (6): 1059-61, 2003. Estudios clínicos han sugerido previamente eficacia de los antagonistas de glutamato en trastornos de los comportamientos alimentarios. Mills y col., *Qjm.* 91 (7): 493-503, 1998; McElroy y col., *Am. J. Psychiatry* 160 (2): 255-61, 2003; DeBernardi y col., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29 (2): 339-41, 2005. Las pruebas preclínicas y clínicas de los efectos vistos aquí en el comportamiento de dermatilomanía patológica (PSP) son menos abundantes. Arnold y colaboradores (*CNS Drugs* 15 (5): 351-9, 2001) han revisado la bibliografía de enfoques farmacológicos para tratamiento de PSP, que incluyen dos ensayos controlados aleatorios de fluoxetina (Simeon y col., *J. Clin. Psychiatry* 58 (8): 341-7, 1997; Bloch y col., *Psychosomatics* 42 (4): 314-9, 2001) además de varios informes y series de casos.

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

45 El asunto fenomenológico del impulso irresistible y la tensión que se alivia cuando se realiza un comportamiento compulsivo es común de TOC, comportamiento de purga, PSP y comportamiento de búsqueda de drogas. Esto sugiere la implicación de rutas de recompensa desreguladas. La modulación de las rutas de recompensa dopaminérgicas mesolímbicas por agentes antiglutamatérgicos es una explicación parsimoniosa de la eficacia del riluzol en los tres dominios de síntomas que aquejan al paciente descrito en el presente documento.

50 Las limitaciones de este estudio incluyen las inherentes a un informe de un único caso y la recogida retrospectiva de las clasificaciones de SPIS. Además, es imposible saber si los efectos observados son atribuibles al riluzol o a los efectos beneficiosos de estar en un ambiente hospitalizado estructurado lejos de los agentes de estrés del hogar o a las intervenciones conductuales descritas anteriormente. Sin embargo, los datos presentados en el presente documento no solamente ofrecen mayor apoyo a la eficacia del riluzol en TOC y depresión refractarios al tratamiento, sino que proporcionan pruebas preliminares de la eficacia de agentes antiglutamatérgicos en trastornos de comportamientos alimentarios y de dermatilomanía patológica. Estos hallazgos proporcionan un fundamento para la exploración adicional de estas rutas terapéuticas potenciales y plantean nuevas cuestiones acerca del papel del glutamato en el circuito neural que subyace a una sintomatología psiquiátrica diversa.

Ejemplo 5

Aumento de *N*-acetilcisteína en trastorno obsesivo compulsivo refractario a inhibidor de la recaptación de serotonina

La señora A fue una mujer de 58 años de edad con un historial de TOC de aparición en la infancia que presentó síntomas de TOC graves consistentes en miedos a la contaminación, pensamientos egodistónicos intrusivos, comportamientos de acumulación, lavado de las manos excesivo y rituales repetitivos realizando la colada. Su TOC interfería significativamente con su capacidad para completar tareas básicas de la vida (incluyendo tareas de la casa básicas y mantenimiento de un ambiente casero higiénico), establecer y mantener relaciones interpersonales, y se vio acompañado de sentimientos de odio a uno mismo y vergüenza. Había estado hospitalizada cinco veces anteriores como consecuencia de sus síntomas de TOC; su última hospitalización fue doce años antes de la presente admisión. Indicó tener una respuesta estable pero parcial a fluvoxamina, que había estado tomando una dosis de 300 mg diariamente durante los doce años anteriores. Los ensayos de medicación previos de fluoxetina, clomipramina y alprazolam habían fracasado, así como los intentos previos de modificación del comportamiento. También tenía un historial de trastorno depresivo mayor recurrente que había estado en remisión durante más de doce años. Su historial familiar era notable por una madre con depresión, un padre con abuso de alcohol y un tío que se suicidó. Era perimenopáusica en el momento de la presentación y tuvo un historial de hiperlipidemia e hipertensión límite pero no estaba tomando medicación aparte de la fluvoxamina.

La señora A se presentó en la clínica de los inventores buscando ayuda para síntomas de TOC persistentes y graves. El diagnóstico de TOC se confirmó usando la entrevista clínica estructurada para trastornos del eje I de DSM-IV-versión clínica. First y col., Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I Clinician Version), American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC, 1997. Después del consentimiento informado, se admitió a la señora A en la Unidad de Investigación de Neurociencia Clínica de las Instalaciones de Investigación Abraham Ribicoff (New Haven, CT) y se la trató de forma clínica con un uso extraoficial de refuerzo con NAC de fluvoxamina. Los síntomas de TOC se siguieron usando clasificaciones de escala obsesiva compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) semanales.

Se inició NAC (de uso en la farmacia de Estados Unidos y en forma de cápsula) a una dosis de partida de 600 mg PO diariamente y se valoró hacia arriba hasta una dosis diaria total de 3 gramos por día durante 6 semanas. Se continuó NAC a la dosis de 3 gramos por día durante siete semanas adicionales. Se continuó con 300 mg de fluvoxamina a lo largo del periodo de tratamiento con NAC. La señora A permaneció en la unidad de pacientes hospitalizados durante todo el periodo de tratamiento y recibió psicoterapia de apoyo. No participó en un plan de tratamiento conductual cognitivo formal o guiado por manual. De hecho, fue reticente a la implementación de intervenciones conductuales dado el fracaso pasado de dichas intervenciones.

Los estudios de laboratorio realizados antes del inicio de NAC revelaron solamente hiperlipidemia; la supervisión rutinaria de laboratorio a lo largo del transcurso de su admisión no reveló más anomalías. La señora A presentó algunos episodios de hormigueo de la mano derecha breve, suave, y un único día de xerostomía, pero no se observaron más efectos secundarios.

Durante el transcurso del tratamiento con refuerzo de NAC, el sentido de contaminación de la señora A se redujo gradualmente de modo que comenzó a tener menos molestias por pensamientos intrusivos de estar contaminada. La puntuación de Y-BOCS se redujo drásticamente con el tiempo (Figura 11). Fue más capaz de resistir sus rituales de lavado compulsivo y fue capaz de enfrentarse a muchos interruptores de obsesión mejor de lo que había hecho en muchos años. Se le dio de alta al final del ensayo con síntomas significativamente mejorados y sus síntomas permanecieron mejorados en su visita de seguimiento a los dos meses (a la misma dosis de NAC y fluvoxamina).

Aunque se debe recomendar precaución en la generalización de los hallazgos de un único caso, la respuesta de este paciente a NAC puede ser coherente con un papel hipotético para la disfunción glutamatérgica como un factor contribuyente a síntomas de TOC en pacientes que no se han beneficiado de IRS. Sin embargo, la naturaleza exacta del mecanismo mediante el que NAC podría reducir los síntomas de TOC no puede inferirse a partir de este caso. Como se ha observado anteriormente, hay al menos tres mecanismos generales a través de los que podría actuar NAC. La hipótesis primaria de los inventores es que los beneficios asociados con NAC en este paciente reflejan la capacidad para reducir la actividad glutamatérgica sináptica, quizás mediante receptores de glutamato metabotrópico del grupo II. Si es así, entonces los agonistas del receptor de glutamato metabotrópico del grupo II o moduladores alostéricos positivos también deberían explorarse como tratamientos para síntomas de TOC refractarios a IRS. La hipótesis de la "inhibición de liberación de glutamato" es coherente con las pruebas de hiperactividad glutamatérgica en TOC y el informe preliminar de la eficacia del riluzol, o fármaco que reduce la liberación de glutamato y estimula la captación de glutamato. Coric y col., Biol. Psychiatry 58: 424- 428, 2005. Sin embargo, NAC también eleva los niveles de glutamato extrasinápticos y eleva los niveles de glutatión, y las consecuencias corriente abajo de estos efectos podrían haber contribuido también a los presentes hallazgos. El uso de NAC en TOC resistente a tratamiento merece una investigación adicional, y puede ser ventajoso frente a otros agentes moduladores de glutamato dada su tolerabilidad y bajo coste.

Ejemplo 6

Estudio abierto de aumento de ceftriaxona en trastorno obsesivo compulsivo refractario a IRSS.

El objetivo primario de este estudio es demostrar la eficacia de ceftriaxona (Rocephin®) en el tratamiento de TOC refractario para IRSS. La reducción de síntomas de TOC después de dos semanas de terapia con ceftriaxona se mide por la escala obsesiva compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS). La ceftriaxona es una medicación antibiótica aprobada por la FDA e indicada para: infecciones de tracto respiratorio inferior, otitis bacteriana aguda media, infecciones cutáneas y de estructura cutánea, infecciones del tracto urinario, gonorrea sin complicaciones, enfermedad inflamatoria pélvica, septicemia bacteriana, infecciones de huesos/articulaciones, infecciones intra-abdominales, profilaxis quirúrgica y meningitis. La ceftriaxona no tenía previamente indicaciones psiquiátricas.

Desregulación del glutamato en TOC: estudios preclínicos y clínicos

Varias líneas convergentes de pruebas apoyan la noción de que la desregulación de neurotransmisión de glutamato contribuye a la patofisiología del TOC. Esta perspectiva es independiente de las hipótesis monoaminérgicas que subyacen a los tratamientos establecidos. Existe razón para esperar, por lo tanto, que los pacientes cuyos síntomas están relativamente inalterados por terapias farmacológicas dirigidas a los sistemas monoaminérgicos pueden encontrar alivio en nuevas terapias dirigidas a normalizar la neurotransmisión glutamatérgica.

Pruebas preclínicas que sugieren que la actividad aumentada de glutamato empeora los comportamientos de tipo TOC

Se han desarrollado varios modelos de roedor de TOC y trastornos del espectro de TOC. Joel, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, en prensa, 2006. En algunos casos, la implicación de moléculas o regiones cerebrales que se ha especulado que están implicadas en TOC, o respuesta a la medicación de IRSS, proporciona a modelos de roedor específicos de TOC un grado de validez aparente. Los modelos actuales se caracterizan en gran medida por comportamientos repetitivos observables. En uno de dichos modelos, los ratones transgénicos expresan una subunidad neuropotenciadora de la toxina del cólera en células corticales límbicas que expresan receptor de dopamina D1. Se supone que esto aumenta su cadencia de tiro de manera que puede asemejarse a las áreas corticales límbicas hiperactivas vistas en captura de imágenes funcionales de pacientes con TOC; de hecho, se ha descrito que estos ratones transgénicos realizan comportamientos perseverantes que imitan algunos aspectos de TOC y síndrome de Tourette. Se ha mostrado que MK-801, un antagonista dependiente de uso no competitivo del receptor de NMDA glutamato que aumente indirectamente la liberación de glutamato presináptico (Moghaddam y col., J. Neurosci. 17: 2921-7, 1997), empeora estos comportamientos perseverantes. Resulta interesante que NBQX, un antagonista de receptores del glutamato de tipo AMPA no afecta a los comportamientos de tipo TOC de línea basal en estos ratones y no atenúa el empeoramiento de comportamientos de tipo TOC inducidos por MK-801. Aunque cualquier interpretación de los resultados a partir de un modelo animal metodológicamente limitado de TOC debe estar acompañado de numerosas salvedades, el empeoramiento de comportamientos de tipo TOC por agentes glutamatérgicos en este estudio apoya un papel importante para un tono glutamatérgico aumentado en la patogénesis de trastorno obsesivo compulsivo, y con implicaciones para su tratamiento.

Mediciones de espectroscopia de resonancia magnética (MRS) de disfunción de glutamato en TOC

La espectroscopia de resonancia magnética permite la medición de la concentración de ciertas moléculas pequeñas en el cerebro y otros tejidos. Se ha usado ampliamente en neurología como una herramienta para evaluar la salud y 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 de MRS recientes implican la desregulación de neurotransmisión de glutamato en circuitos corticoestriatotalamocorticales (CSTC) en TOC. Rosenberg y colaboradores han presentado mediciones de Glx anómalas en varias regiones del cerebro en TOC. Int'l J. Neuropsychopharmacol. 4 (2): 179-90, 2001. Glx aumenta en el cuerpo estriado de pacientes con TOC, lo que es coherente con la hiperactividad metabólica conocida del circuito de CSTC. Resulta interesante que se ha mostrado que esta elevación en Glx se normaliza en sujetos con TOC que responden a tratamiento con medicaciones de IRS. Por el contrario, Rosenberg y col. descubrieron niveles de Glx reducidos en el cíngulo anterior en sujetos con TOC. Como señalan estos autores, el hallazgo combinado de concentraciones de Glx en el cíngulo anterior reducidas y Glx caudal aumentado es comparable a estudios previos que demuestran una relación inversa entre el volumen cíngulo anterior y ganglionar basal en pacientes con TOC. La disfunción glutamatérgica específica en TOC aún debe dilucidarse y puede variar entre regiones cerebrales.

Glutamato de LCR elevado en TOC

La prueba más directa de la actividad glutamatérgica excesiva en TOC deriva de un estudio reciente que examina el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con TOC. Chakrabarty y col. examinaron el LCR de 21 pacientes con TOC sin tratamiento farmacológico y 18 sujetos de control, y descubrieron que los niveles de glutamato en el LCR estaban significativamente elevados en los sujetos con TOC. Neuropsychopharm., en prensa, 2006. Este estudio requiere la repetición con un mayor número de pacientes, pero apoya los datos de MRS al sugerir la disfunción glutamatérgica como un componente importante de la patofisiología de TOC.

Excitabilidad cortical aumentada en TOC

El tono glutamatérgico aumentado o actividad GABA reducida en la corteza pueden alterar el equilibrio excitador-inhibidor en la corteza. Este equilibrio puede explorarse con estimulación magnética transcraneana (EMT), midiendo la respuesta motora a una estimulación cortical umbral y otros parámetros. Usando esta metodología, Greenberg y colaboradores demostraron recientemente una excitabilidad cortical aumentada en TOC. *Neurology* 54: 142-87, 2000. Están justificados estudios de TMS futuros para seguir sobre este hallazgo preliminar.

Genética

El TOC, como muchos trastornos psiquiátricos, es complejo y supuestamente poligénico. Aunque el TOC tiene claramente una importante carga genética, no se han demostrado convincentemente que loci genéticos claramente repetidos estén implicados de forma causal en su patogénesis. No obstante, varios genes implicados en la neurotransmisión glutamatérgica se han implicado en estudios de asociación individuales. Delorme y col., *Neuroreport* 15: 699-702, 2004. Estos incluyen una asociación preliminar con la subunidad del receptor de glutamato NMDA GRIN2B y una asociación negativa con un alelo particular del gen de receptor de kainato GRIK2. Dichas asociaciones son muy preliminares; pero si estas asociaciones genéticas o similares con componentes de la neurotransmisión de glutamato y sistemas reguladores están justificadas, reforzarían las pruebas de que el glutamato desregulado es un aspecto importante de la etiología del TOC.

El uso de los agentes moduladores de glutamato tiene efectos beneficiosos en el trastorno obsesivo compulsivo

La disponibilidad de agentes farmacéuticos que atenúen directamente la salida glutamatérgica mediante agentes moduladores de glutamato potentes solo está disponible desde hace poco. El riluzol (Rilutek; Aventis pharmaceuticals) es un agente antiglutamatérgico que está aprobado por la FDA para neuroprotección en esclerosis lateral amiotrófica. Sin desear quedar ligado a la teoría, entre los mecanismos propuestos de acción de riluzol está la inhibición de corrientes de sodio en terminales axónicas glutamatérgicas (y otras), reducción de la liberación de neurotransmisores; reducción de las corrientes de calcio de tipo P/Q en las terminales axónicas, con un efecto similar en la liberación de transmisores; extensión del tiempo de apertura de ciertos canales de potasio y aumento de la captación astrocítica del glutamato. Aunque tiene efectos significativos en la función glutamatérgica, el riluzol no es puramente un agente antiglutamatérgico. Los estudios *in vitro* sugieren que también modula la liberación de acetilcolina y dopamina, potencia los receptores para GABA y glicina, y potencia la expresión de BDNF.

Se ha indicado terapia de riluzol en varios trastornos neuropsiquiátricos en los que estaba implicada actividad glutamatérgica excesiva. Se han presentado informes de casos y estudios abiertos en el tratamiento de depresión mayor (Coric y col, *Biol. Psychiatry*, 58: 424-428, 2005; Sanacora y col, *Am. J. Psychiatry*, 161: 2132, 2004; Zarate y col., *Am. J. Psychiatry*, 161: 171-174, 2004), depresión bipolar (Zarate y col., *Biol. Psychiatry*, 57: 430-432, 2005) ansiedad (Coric y col, *Biol. Psychiatry*, 58:424-428, 2005), y TOC con depresión mayor (Coric y col., *Psychopharmacology*, 167: 219-220, 2003; Coric y col, *Biol. Psychiatry*, 58: 424-428, 2005).

Estos resultados tempranos prometedores con riluzol fomentan ensayos de otros agentes moduladores de glutamato en TOC. Una nueva posibilidad excitante se plantea por un estudio reciente que revela propiedades de modulación de glutamato inesperadas de antibióticos de beta-lactama. Rothstein y colaboradores ensayaron más de 1.000 fármacos en un ensayo *in vitro* y descubrieron que múltiples compuestos de beta-lactama regulaban positivamente de forma específica el transportador de captación de glutamato glial; las beta-lactamas ensayadas demostraron tener efectos neuroprotectores en un modelo de ratón de esclerosis lateral amiotrófica, demostrando la actividad fisiológica de los compuestos. Rothstein y col., *Nature*, 433: 73-77, 2005. Debido a los extensivos datos de tolerabilidad de dichos compuestos, representan un grupo inesperado y apasionante de agentes antiglutamatérgicos potenciales para su uso en TOC y otros trastornos neuropsiquiátricos. Rothstein y colaboradores demostraron que la ceftriaxona (Rocephin) regulaba positivamente el transportador de glutamato glial más que muchos otros fármacos. Además, sus pruebas preclínicas sugieren que los antibióticos de beta-lactama ofrecen neuroprotección induciendo selectivamente la transcripción del gen que codifica los transportadores de glutamato EAAT2, que son bombas que permiten la recuperación eficaz de glutamato liberado de modo que la señalización de glutamato se silencia rápidamente, y evita la neurotoxicidad de glutamato. Rothstein y col., *Nature*, 433: 73-77,2005; Brown, N. *Engl. J. Med.*, 352: 13, 2005. Se ha mostrado que la ceftriaxona es neuroprotectora cuando se usa en un modelo animal de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lesión isquémica y degeneración de neuronas motoras aumentando el transporte de glutamato, como se mide por la captación de L-[³H] glutamato en membrana cortical. Véase Figura 3d de Rothstein y col., *Nature*, 433: 73-77, 2005. Basándose en estos hallazgos, se está realizando el desarrollo de ensayos clínicos de ceftriaxona en sujetos con ELA. Brown, N. *Engl. J. Med.*, 352: 13, 2005.

Un estudio abierto para evaluar la tolerabilidad y eficacia de ceftriaxona (Rocephin) en el tratamiento de TOC refractario55 Diseño de estudio global

Se estudia la eficacia del tratamiento con ceftriaxona en trastorno obsesivo compulsivo (TOC) refractario para IRS. Son elegibles pacientes que cumplen los criterios de diagnóstico para TOC como se indica en *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición– texto revisado (DSM-IV-TR) y no han respondido a tratamiento

convencional con un inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS).

Se han admitido quince pacientes con TOC como pacientes ambulatorios u hospitalizados dependiendo de su condición clínica para un ensayo de medicación de 4 semanas. Los pacientes hospitalizados se admiten en la Unidad de Investigación de Neurociencia Clínica para el ensayo de la medicación de 4 semanas. La CNRU es una unidad psiquiátrica de pacientes hospitalizados cerrada dedicada a la investigación psiquiátrica clínica y se localiza en la tercera planta del Centro de Salud Mental de Connecticut. La unidad cuida de individuos que se admiten voluntariamente para intentar nuevos tratamientos para sus enfermedades. Los individuos admitidos en la unidad padecen una diversidad de enfermedades psiquiátricas. La CNRU aloja, como máximo, trece participantes en investigación en cualquier momento dado. Se espera que los sujetos hospitalizados sigan siendo pacientes hospitalizados durante las cuatro semanas completas del estudio; sin embargo, los pacientes dejan la unidad rutinariamente tres veces al día para descansos y paseos en el exterior según permita su condición clínica. En caso de que un paciente interno decida marcharse y desee continuar el estudio como un paciente ambulatorio, se definen preparaciones para ajustarse a sus preferencias. Por ejemplo, como sujetos ambulatorios, se requiere que vengan una vez a la semana para sus evaluaciones psicométricas semanales y otros ensayos. En los estudios pasados, se han concedido dichos ajustes incluso para sujetos fuera de la ciudad. Se permiten visitantes solamente durante horas de visita programadas. Puede requerirse entorno hospitalario para la población más gravemente enferma de pacientes que participan en este estudio. Los individuos con TOC refractario que están dispuestos a viajar a otros estados para tener la oportunidad de recibir un tratamiento nuevo y atención hospitalaria pueden participar en el estudio. También se ofrece a sujetos reclutados localmente que cumplen los criterios de inclusión y desean una hospitalización la oportunidad de una hospitalización si se indica clínicamente. Después de haberse proporcionado a los pacientes consentimiento informado y haberles explorado con respecto a elegibilidad, se admiten en el ensayo.

Se realizan evaluaciones de línea basal y trabajo de laboratorio básico los días 1-3. Los pacientes continúan tomando sus medicaciones actuales a no ser que estén contraindicadas. El día 4, todos los pacientes admitidos comienzan el ensayo del estudio con 2 g de ceftriaxona 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.

Programa de estudio

Exploración y evaluaciones iniciales (día 1-3):

La evaluación de exploración incluye una evaluación de si el paciente reúne los requisitos basándose en criterios de inclusión/exclusión (véase posteriormente, población de sujetos). Además, las siguientes evaluaciones o procedimientos se completan el día 1 para determinar la elegibilidad del sujeto:

Todos los sujetos:

- Consentimiento informado por escrito (la capacidad para proporcionar consentimiento debe valorarse por el investigador). Siempre que se indique, se implicará al médico clínico familiar del paciente, su familia y otras personas significativas en el proceso de consentimiento.
- Datos demográficos: historial médico; historial psiquiátrico, incluyendo documentación del diagnóstico clínico; y uso de medicación actual
- Confirmación del diagnóstico con entrevista clínica estructurada para trastornos de eje I DSM-IV (SCID-I)
- Examen físico y neurológico, incluyendo medición de la presión sanguínea, frecuencia cardiaca, peso y altura
- Ensayos de laboratorio clínico incluyendo ensayos de función hepática, hematología, química clínica, ensayos de función tiroidea.
- Ensayo de embarazo de gonadotropina coriónica humana en orina (HCG) (para todas las mujeres)
- ECG de 12 cables.
- Historial de medicación anterior
- Y-BOCS de línea basal
- Colocación de línea PICC

Las siguientes evaluaciones psicométricas o procedimientos se realizan los días 2-3:

- Artículo de gravedad de la enfermedad de CGI
- Escala de clasificación de ansiedad de Hamilton (HAM-A)
- Escala de clasificación de depresión de Hamilton (HAM-D)
- Inventario de depresión de Beck (BDI)
- Exploración con respecto a trastornos de tics usando las partes relevantes del programa para síndrome de Tourette y
- Otros síndromes conductuales para DSM-IV y la escala de gravedad de tics Global de Yale (clasificada de 0=ninguno a 5=siempre) usados para medir la frecuencia de los tics para las personas con tics.
- Encuesta de actitud disfuncional (DAS)
- Cuestionario de estilo de atribuciones (ASQ)
- Escala de ajuste social (SAS)

Fase de tratamiento (días 4-14)

- Los sujetos reciben 2 g de ceftriaxona mediante una línea de PICC (catéter central insertado de forma periférica), una vez al día y permanecen con esta dosis durante las cuatro semanas del estudio. Los sujetos recibirán evaluaciones psicométricas semanales.
- 5 • Se recogen periódicamente química de suero rutinaria, hematología, como se indica clínicamente.
- Se analizan las heces con respecto a *Clostridium difficile* si el sujeto experimenta diarrea durante tres días consecutivos.

Mediciones de los resultados

10 Se realizan evaluaciones con respecto al programa de procedimientos de estudio. Las mediciones de los resultados incluyen:

Medición primaria:

La diferencia media desde la puntuación de Y-BOCS de línea basal al final del tratamiento (semana 4).

Mediciones secundarias:

- 15 • La proporción de pacientes que alcanzan reducciones del 35 % o mayor a partir de la puntuación total de Y-BOCS de línea basal en las semanas 1-12 o al retirarse del estudio.
- El cambio medio en la puntuación de impresión global clínica medida al final de cada semana entre los grupos de medicación y placebo.
- El cambio medio en la depresión y ansiedad de Hamilton medidas al final de cada semana.
- El cambio medio en la escala de depresión de Beck medida al final de cada semana.
- 20 • El cambio en la escala de gravedad de tics global de YALE (si están presentes tics).
- Otras medidas de tolerabilidad y seguridad incluirán el informe de acontecimientos adversos, cambios clínicamente significativos en los resultados de ensayos de hematología y química clínica (incluyendo ensayos de la función hepática, ensayos de la función tiroidea, glucosa en el suero y concentraciones de lípidos medidas en condiciones de ayunas), ciclos vitales y resultados del electrocardiograma.
- 25 • La sintomatología de los sujetos se evaluará a lo largo del ensayo. Después de una consulta inicial, se preguntará al sujeto “¿Le ha molestado algo desde la última visita (o última evaluación)?” Se enseñará también a los pacientes a ofrecer AE observados en cualquier momento durante el ensayo.

Se usan los siguientes criterios para definir la respuesta al tratamiento:

- 30 • 35 % o mayor mejora en Y-BOCS desde la línea basal y una Y-BOCS final de 16 o menos.
- Una clasificación de CGI final de “mucho mejoría” o “muchísima mejoría”
- El consenso del médico clínico tratante y dos de los investigadores principales de que la condición del paciente ha mejorado.

Medicaciones de estudio

35 Se obtiene Ceftriaxona de la farmacia CMHC. Se dosifica medicación de ensayo a 2 g y se administra mediante una línea de PICC, una vez al día, a lo largo del periodo de tratamiento de cuatro semanas (28 días).

Todas las medicaciones psicoactivas administradas previamente, incluyendo benzodiazepina, medicación ansiolítica, neuroléptica, antidepresiva y estabilizante anímica, se continúan durante el estudio.

Medicaciones conjuntas

El inicio de uso de medicación conjunta durante el ensayo se restringe como se indica a continuación.

- 40 • Solamente se permitirá uso de medicación antidepresiva, ansiolítica, neuroléptica y estabilizante anímica si se ha recetado al menos un mes antes del día 1 del ensayo.
- Los pacientes que toman medicación para dormir pueden continuar haciéndolo siempre que se tome solamente en el momento de irse a dormir.
- 45 • El uso de inductores de citocromo P450 potentes (incluyendo pero sin limitación carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína) e inhibidores (incluyendo pero sin limitación ketoconazol, antifúngicos de azol, eritromicina, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasa) no se permite en el plazo de 14 días de la línea basal (día 1) o durante el periodo de tratamiento aleatorio.
- Las mujeres que comienzan el ensayo con un dispositivo intrauterino colocado, que usan anticonceptivos orales o que usan agentes hormonales inyectables o implantables diseñados para evitar el embarazo pueden continuar con estos tratamientos durante el ensayo.
- 50

El uso de otras medicaciones con receta y sin receta debe acordarse antes de la admisión de cada paciente. Las preparaciones de paracetamol (sin cafeína) son las únicas medicaciones permitidas para la analgesia.

Retirada del sujeto

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

- Falta de eficacia (requiriendo tratamiento alternativo)
- Efectos adversos (incluyendo muestra de heces positiva para *Clostridium difficile*)
- 5 • Sujeto perdido durante el seguimiento (abandonos)
- No cumplimiento de protocolo (violaciones o desviaciones de protocolo)
- Retirada del consentimiento
- A la discreción del investigador

10 Cualquier sujeto que se retire durante el ensayo y tenga hallazgos clínicamente significativos o anómalos en cualquier evaluación de seguridad tendrá una visita de seguimiento en 1 semana y a intervalos apropiados a continuación hasta que se resuelva la anomalía. Cuando sea posible, los pacientes se siguen durante 30 días después de proporcionarse la última dosis de fármaco del ensayo.

Análisis primario:

15 Las puntuaciones de Y-BOCS en sujetos con TOC refractario para IRS se reducen como resultado de la finalización de un ciclo de 4 semanas de tratamiento con ceftriaxona. Todos los resultados se resumen de forma descriptiva y se evalúan con respecto a normalidad antes del análisis usando representaciones de probabilidad normales y estadísticas de ensayo de Kolmogorov. Se realizan según sea necesario transformaciones o análisis no paramétricos. El resultado primario en este estudio es la Y-BOCS medida a lo largo del tiempo y se evalúa usando modelos mixtos lineales en los que se incluye el tiempo (línea basal, semanas 1-4) como un factor explicativo dentro del sujeto. La estructura de varianza-covarianza de mejor ajuste se elige basándose en criterios de información. Se realizan comparaciones post hoc apropiadas para comparar los niveles entre diferentes puntos temporales. Se evalúan los resultados secundarios usando modelos similares.

Análisis secundarios:

25 Las puntuaciones de HAM-D, HAM-A y CGI mejoran después del refuerzo con ceftriaxona. Se usan ensayos de t para muestras relacionadas o equivalentes no paramétricos para comparación de cambios antes frente a después del tratamiento en estas medidas de resultados secundarios. Se estiman las tasas de respuesta a tratamiento por proporción de sujetos que cumplen los criterios como se define en la sección de medidas de resultados. Se realizan análisis de medidas repetidas exploratorias con el tiempo como factor dentro del sujeto en todas las medidas de resultados.

Cálculo de los tamaños de muestra:

30 En el estudio anteriormente descrito que examina los efectos de riluzol en pacientes con TOC resistente a tratamiento y usando un protocolo similar al propuesto en el presente documento, el tamaño de efecto en las comparaciones de Y-BOCS entre la línea basal y la semana 4 fue de 0,86. Coric y col, Biol. Psychiatry, 58: 424-428, 2005. Con un tamaño de muestra de 15, basándose en un ensayo de t para muestras relacionadas, de 2 colas, y alfa = 0,05, hay un 80 % de potencia estadística para detectar un tamaño de efecto de 0,78. Por lo tanto, hay potencia amplia para detectar efectos menores que los hallados previamente en un protocolo similar.

Sujetos humanosCriterios de inclusión, sujetos con diagnóstico primario de TOC:

- 40 1) El voluntario firmó el consentimiento informado antes de la realización de cualquiera de los procedimientos específicos de estudio.
- 2) Los sujetos con un diagnóstico de DSM-IV de TOC que no han respondido completamente a al menos 8 semanas de tratamiento con un inhibidor de la recaptación de serotonina (insuficiencia para responder completamente como se define en una puntuación de Y-BOCS de más de 16 a pesar del tratamiento con IRS)
- 45 3) Síntomas de TOC de al menos un año de duración y de al menos gravedad moderada en la Escala de Impresión Global Clínica (CGI).
- 4) Hombres o mujeres entre las edades de 18 y 65 años de edad. Para mujeres solamente: el sujeto no debe estar embarazada, no debe estar en lactancia y debe usar una forma eficaz de control de la natalidad o el sujeto debe ser al menos un año postmenopáusico; o el sujeto a) tiene un ensayo de embarazo de orina negativo (Beta-HCG), y b) acuerda utilizar anticoncepción durante el estudio.

Criterios de exclusión, sujetos con diagnóstico primario de TOC:

- 1) Diagnóstico de un trastorno psicótico primario.
- 2) Abuso/dependencia de sustancias ilícitas activo en el último mes
- 3) Sujetos que han tenido psicocirugía
- 4) Cambio reciente (<1 mes) en medicaciones psicotrópicas

- 5) Presencia de enfermedad somática clínicamente significativa y/o problema médico que requiere cambios frecuentes de la medicación.
6) Historial de trastorno convulsivo o trastorno convulsivo actual
7) Pruebas de trastorno de uso de sustancias (DSM-IV) en el mes anterior o uso de drogas ilícitas actual.
5 8) Se sabe que es VIH positivo.
9) Sujetos que se sabe que han tenido una reacción alérgica previa a ceftriaxona o una reacción anafiláctica a penicilina.
10) Mujeres que están embarazadas, en lactancia o con potencial para tener hijos (no estériles y que no usan control de la natalidad aceptable).
- 10 Se reclutan para el estudio quince sujetos con TOC refractario para IRS. Los sujetos elegibles son de más de 18 años de edad, de cualquier sexo, y cumplen los criterios de inclusión y no tienen ningún criterio de exclusión como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 7

Ensayo de suspensión de la cola

- 15 Se estudiaron 10 ratones tratados durante 7 días con ceftriaxona y 10 ratones tratados con solución salina durante 10 días usando ensayo de suspensión de la cola con respecto a propiedades antidepresivas. El ensayo de suspensión de la cola es un modelo usado habitualmente para ensayar las propiedades antidepresivas de nuevos compuestos farmacológicos. Como se muestra en la Figura 12 (después de 7 días; una inyección/día; machos C57BL/6J; 10 animales/grupo; 16 semanas de edad), hubo una reducción de casi el 20 % en el tiempo de inmovilidad (este porcentaje de reducción en la inmovilidad es coherente con la respuesta observada con medicaciones antidepresivas) y una tendencia a latencia aumentada y brotes reducidos de inmovilidad en los ratones pretratados con ceftriaxona. La ceftriaxona es un fármaco antibiótico de beta-lactama que se sabe que aumenta la eliminación de glutamato mediante la expresión de función alterada de transportadores de glutamato.
20 Estos resultados demuestran que la ceftriaxona tiene propiedades antidepresivas y sería un tratamiento eficaz para trastornos depresivos y otros trastornos psiquiátricos que implican la función del glutamato alterada.
25

- Aunque se han proporcionado ejemplos específicos, la descripción anterior es ilustrativa y no restrictiva. Pueden combinarse una cualquiera o más de las características de las realizaciones anteriormente descritas de cualquier manera con una o más características de cualquier otra realización de la presente invención. Además, resultarán evidentes para los expertos en la materia tras la revisión de la memoria descriptiva muchas variaciones de la invención. El alcance de la invención debería, por lo tanto, determinarse por referencia a las reivindicaciones adjuntas.
30

REIVINDICACIONES

1. Uso de *N*-acetilcisteína o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mental.
- 5 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la *N*-acetilcisteína atenúa la liberación del glutamato presináptico o normaliza, mejora o potencia la captación de glutamato por la glía.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el trastorno mental es trastorno depresivo grave.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el trastorno mental es trastorno bipolar.
5. Uso de la reivindicación 1 o 2 en el que dicho trastorno mental es un trastorno de ansiedad.
6. El uso de la reivindicación 5, en el que dicho trastorno de ansiedad es trastorno obsesivo compulsivo.
- 10 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que dicho trastorno obsesivo compulsivo es trastorno obsesivo compulsivo refractario para inhibidor de la recaptación de serotonina.
8. El uso de acuerdo con la reivindicaciones 1 - 3 en el que dicho trastorno mental es un trastorno de control de los impulsos.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho trastorno de control de los impulsos es tricotilomanía.
- 15 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho trastorno mental es un trastorno cognitivo.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que dicho trastorno cognitivo es demencia.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho trastorno mental es esquizofrenia.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además uso de un inhibidor de la recaptación de serotonina en la preparación de un medicamento.
- 20 14. El uso de la reivindicación 13, en el que el inhibidor de la recaptación de serotonina es citalopram, escitalopram, flouxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazapina o clomipramina.
15. El uso de la reivindicación 13 o 14 en el que dicha *N*-acetilcisteína o sal de la misma y dicho IRS se combina con otras medicaciones psicotrópicas seleccionadas de un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoamino oxidasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina selectivo, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina dopamina, un inhibidor de la recaptación de antagonista de serotonina 2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, un agente antimaníaco o una combinación de los mismos.
- 25 16. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la recaptación de serotonina y *N*-acetilcisteína o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que el inhibidor de la recaptación de serotonina es al menos uno de los siguientes: citalopram, escitalopram, flouxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, mirtazapina, clomipramina, o un una combinación de inhibidor de la recaptación de serotonina con al menos uno de otra medicación psicotrópica seleccionada del grupo que consiste en un antipsicótico, un anticonvulsivo, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoamino oxidasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo, un inhibidor de la recaptación de serotonina norepinefrina selectivo, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina dopamina, un inhibidor de la recaptación de antagonista de serotonina 2, una benzodiazepina, un agente promotor de la vigilia, un agente antimaníaco o una combinación de los anteriores.
- 35

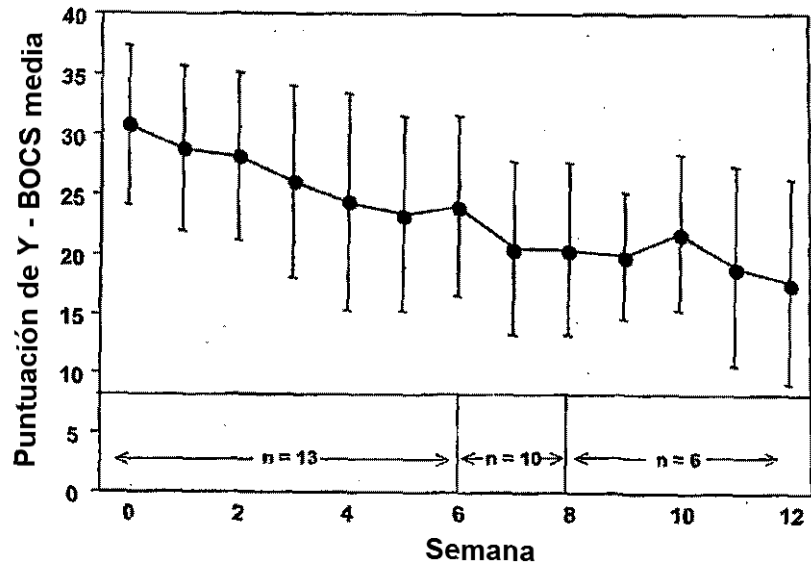


Figura 1

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

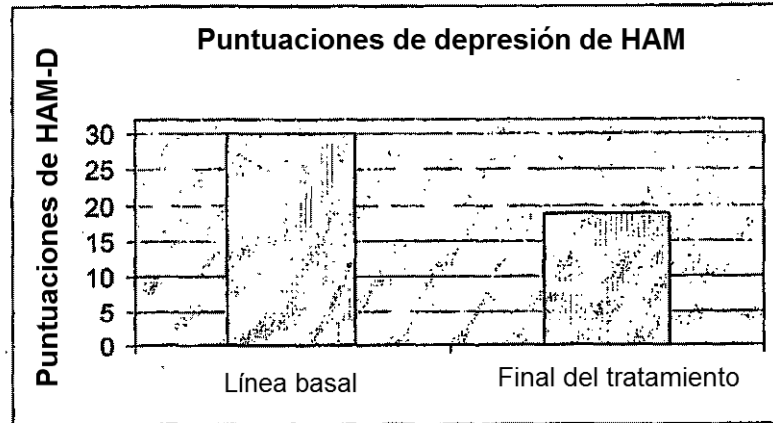
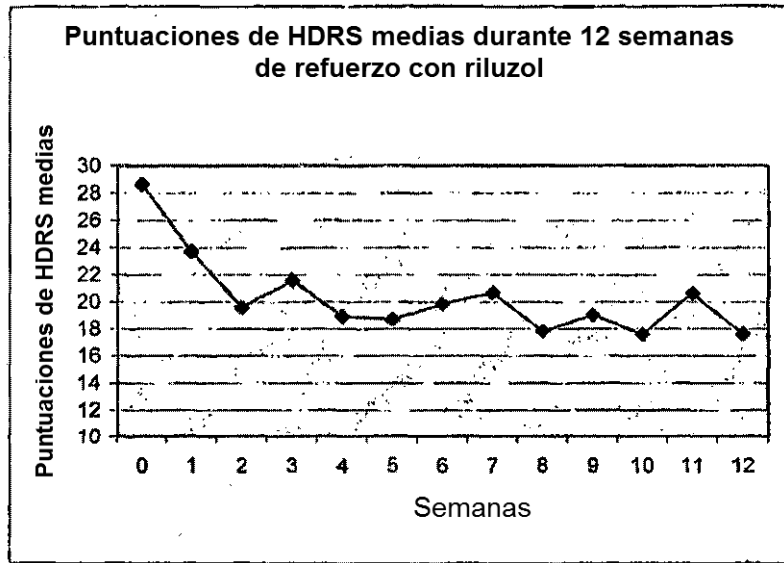


Figura 2



n = 11

Figura 3

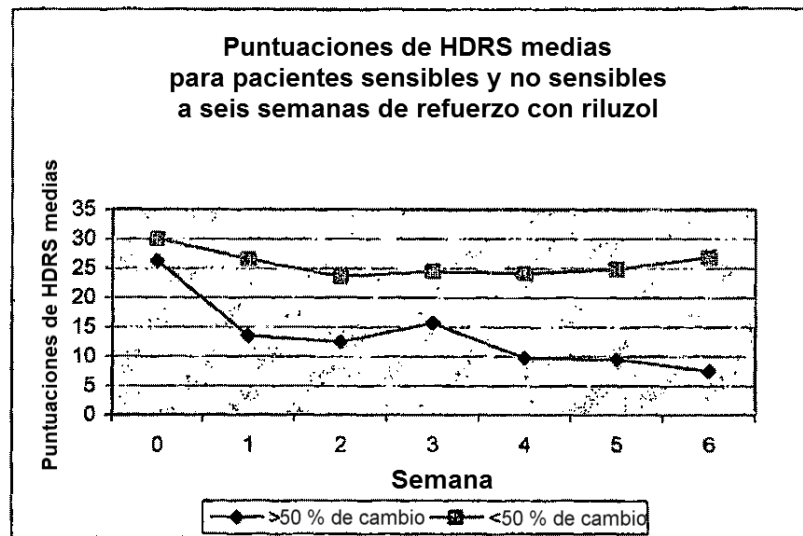


Figura 4

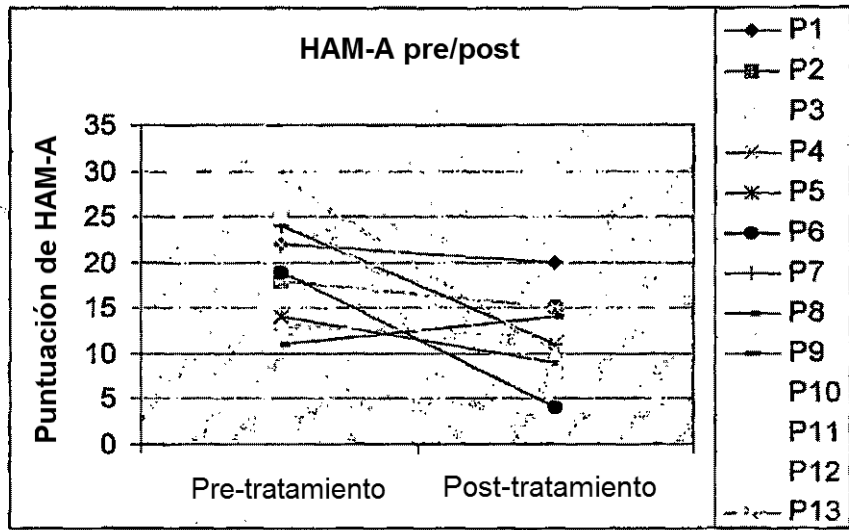


Figura 5

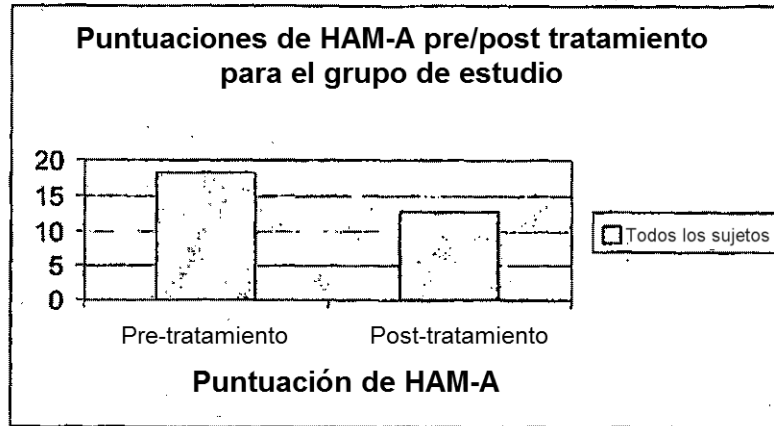


Figura 6

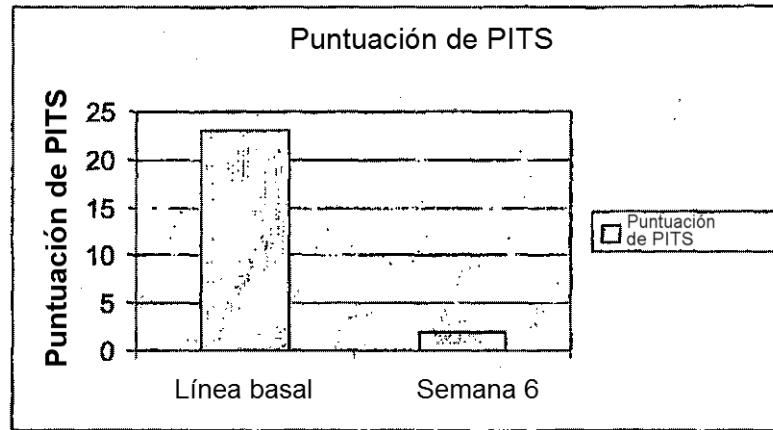


Figura 7

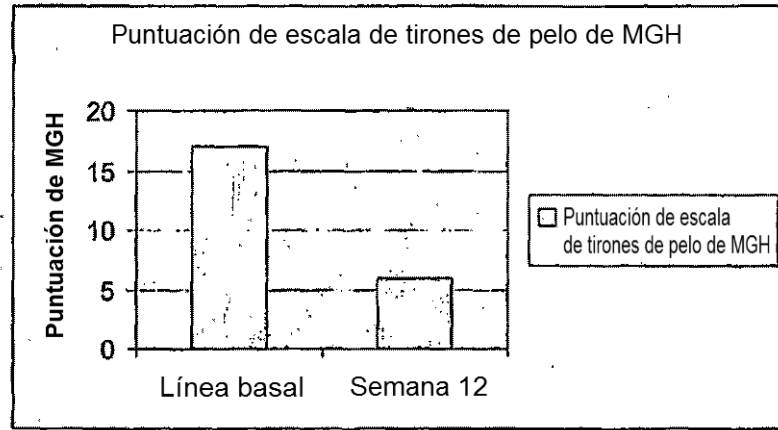


Figura 8

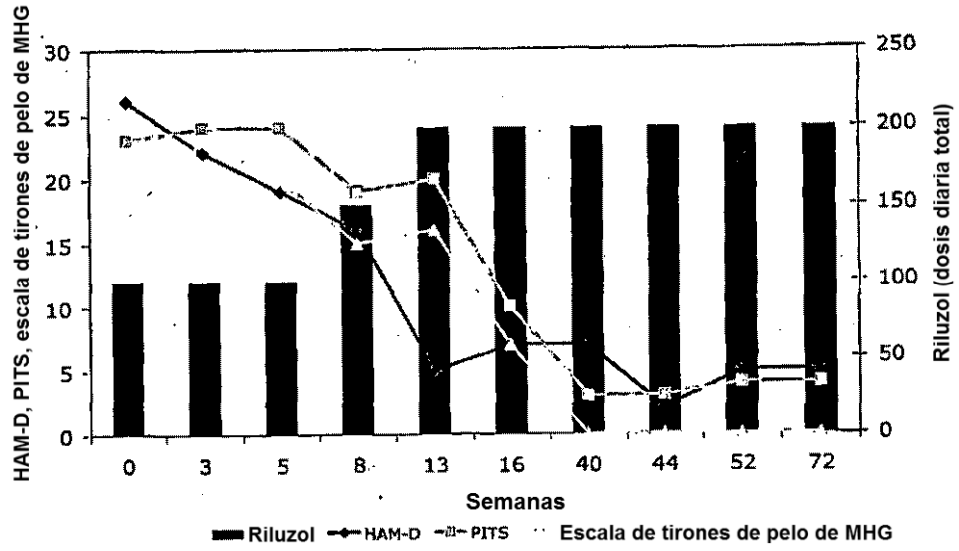


Figura 9

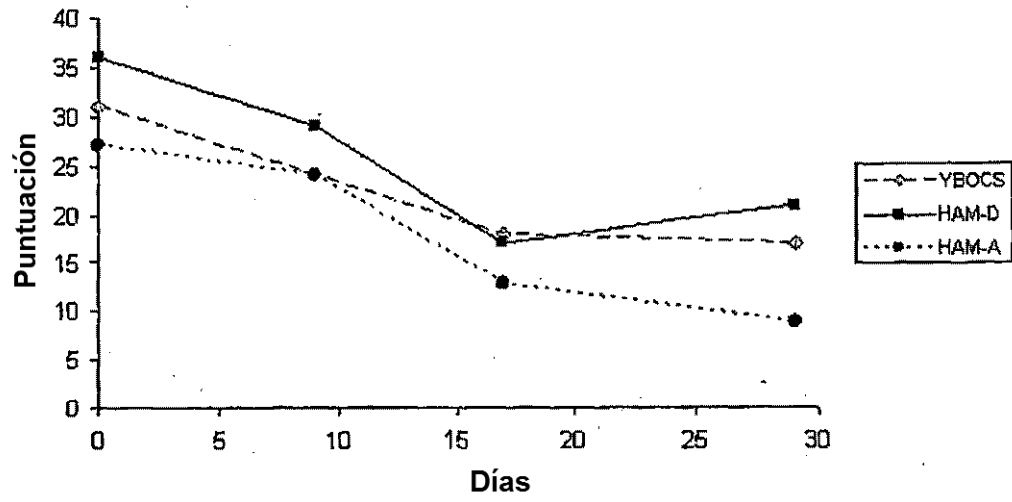


Figura 10A

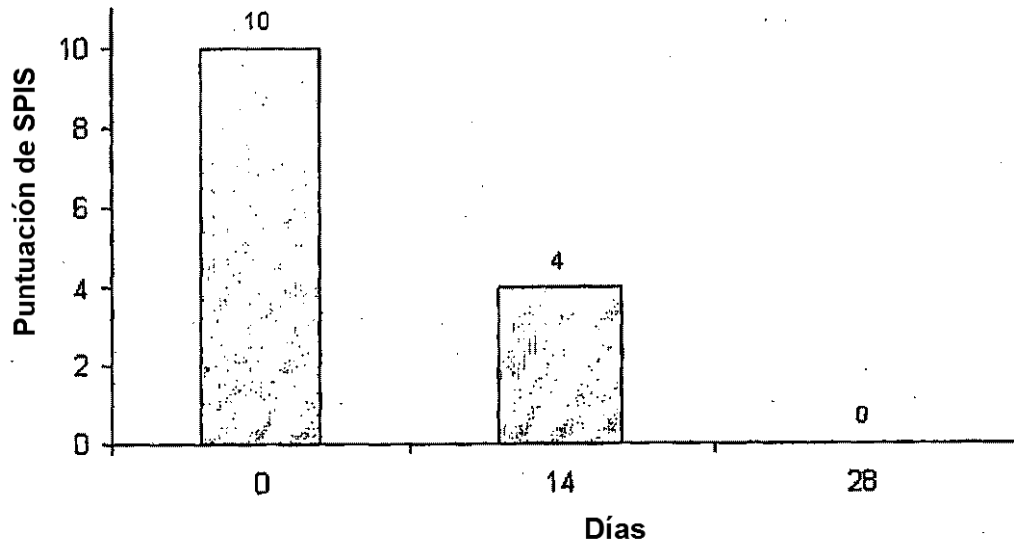


Figura 10B

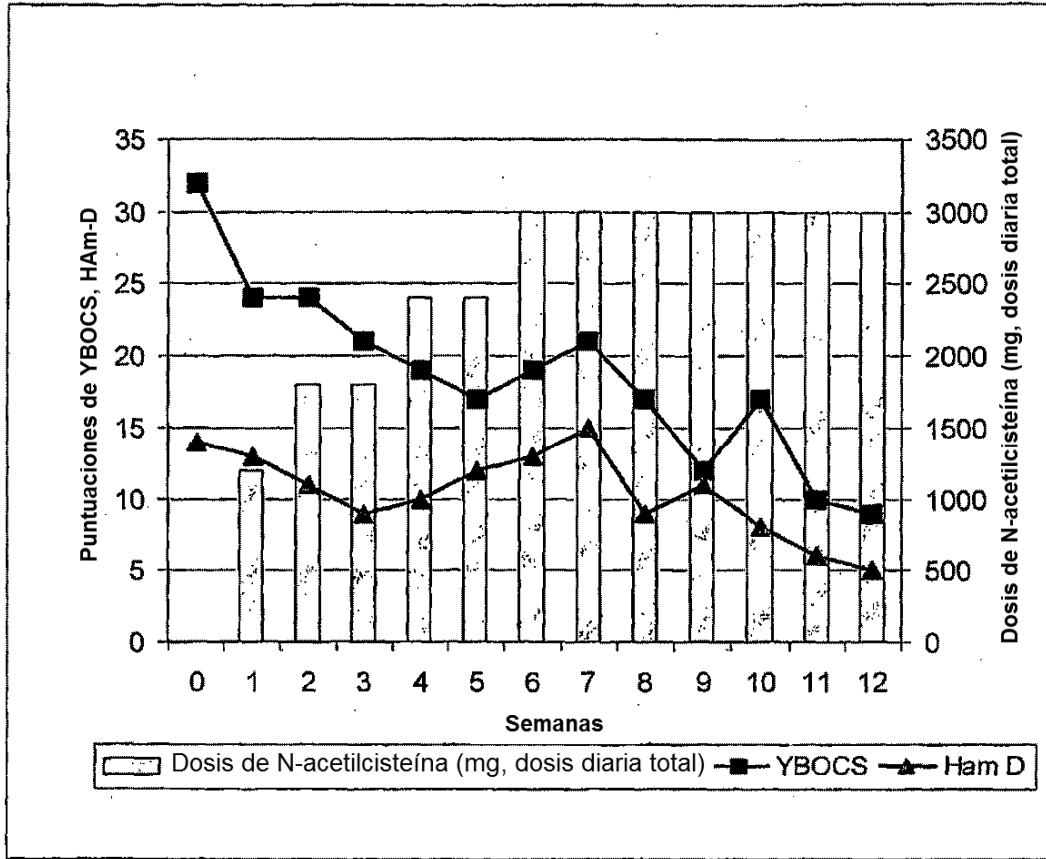


Figura 11

** : ANOVA DE DOS VÍAS
P=0,0093

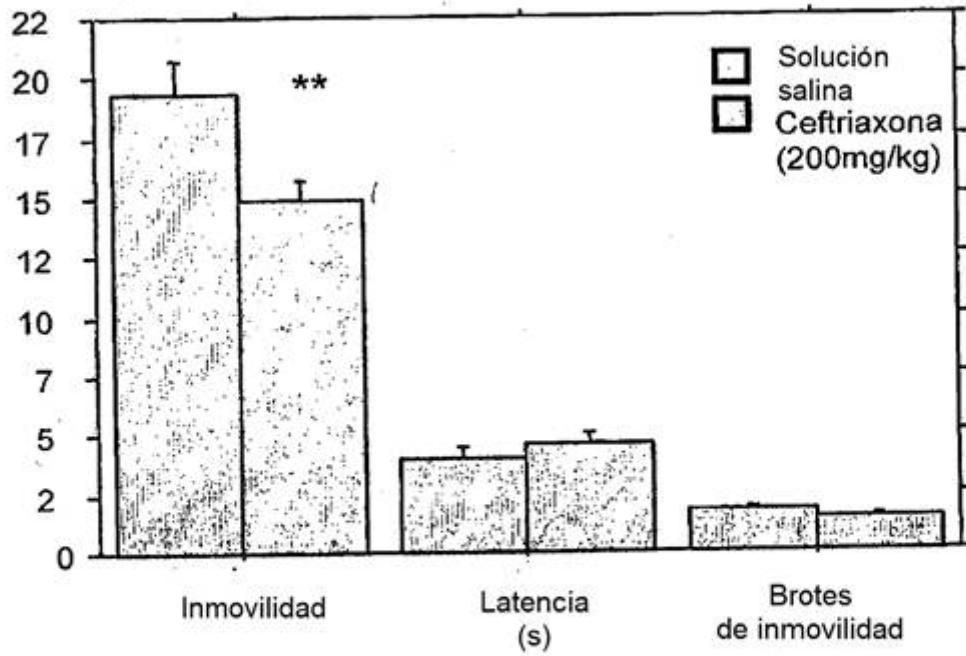


Figura 12