

# ACTUALIZACIONES EN PSIQUIATRÍA

## TRASTORNO BIPOLAR

---

ENTREVISTA EXCLUSIVA CON EL  
**Dr. Armando Policella**



**ROEMMERS**  
CONCIENCIA POR LA VIDA

# El Trastorno Bipolar, Desafíos en el Diagnóstico y Tratamiento



## Dr. Armando Policella

Médico Psiquiatra; Jefe Unidad de Psicopatología y Salud Mental, Hospital de Rehabilitación M. Rocca; Director de Docencia e Investigación, FUBIPA; Presidente del Capítulo de Trastornos del Ánimo, APSA; Profesor de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## SIIC: ¿Cuál es el concepto actual de trastorno bipolar? ¿Podríamos hablar de una enfermedad sistémica?

**Dr. Policella:** El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad incluida entre los trastornos del ánimo, junto con la depresión mayor y otras formas de depresión. Cuando hablamos genéricamente de trastornos del "ánimo", vale aclarar que no nos referimos a alteraciones solo de la esfera afectiva o anímica, sino también de la dimensión de lo cognitivo y de la actividad. Hoy pensamos al TBP como una incapacidad recurrente para mantener el ánimo estable, que incluye esas tres dimensiones (eutimia) y que implica un amplio espectro que va desde las depresiones altamente recurrentes, pasando por el TBP no especificado, el TBP I y el TBP II.

Si bien los cambios de polo son frecuentes, esta no es una condición necesaria para definir al TBP, el cual, considerando el espectro amplio, puede manifestarse únicamente como episodios depresivos o únicamente como episodios maníacos. Otra característica central en la naturaleza del TBP es la desincronización, por un lado, de los ritmos biológicos (ritmopatía), que da lugar a varios de los síntomas y tiene importancia en la fisiopatología, y por otro lado, la desincronización interna entre las tres dimensiones semiológicas (afectiva-cognitiva y de la actividad), las que constituyen lo que llamamos estados mixtos, como consecuencia de la cual se pierde la "coherencia interna" entre las dimensiones, es decir se "desincronizan". En la depresión "típica", ánimo-cognición y actividad van a ser coherentes y estar deprimidos de manera congruente, mientras que en la manía "típica" ocurre todo lo contrario. En los estados mixtos pueden existir varias combinaciones entre activación e inhibición. Por ejemplo, en una forma de depresión mixta el ánimo y la energía pueden estar inhibidos y el pensamiento acelerado, mientras que en la manía estuporosa el ánimo y la cognición están activados y la actividad se encuentra totalmente inhibida bajo la forma de estupor catatónico. Kraepelin definió 6 formas de estados mixtos, y su discípulo, Weyngandt, describió 13. Ambos consideraron a los estados mixtos como "la piedra fundamental de la enfermedad maniaco-depresiva".

Por otro lado, si consideramos al TBP como una enfermedad no solo sistémica sino más bien multisistémica, la desincronización de los ritmos biológicos desempeña un papel fundamental, ya que compromete a los sistemas cardiovascular, metabólico, inmunitario y endocrino, así como a los procesos neuroplásticos del sistema nervioso. A grandes rasgos, el TBP triplica la posibilidad de presentar cardiopatías y accidente cerebrovascular (ACV), diabetes tipo 2, obesidad y trastornos hormonales e inmunitarios. En este sentido, existen procesos inflamatorios y neurodegenerativos subyacentes.

## ¿Qué tan frecuente es el TBP en Latinoamérica y, en especial, en Argentina?

Lamentablemente, como sucede con otros trastornos mentales, los criterios diagnósticos oficiales (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales [DSM] y Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE]) no representan la complejidad de la realidad clínica y son poco fiables y con escasa validez para definir al TBP. Adoptando una posición intermedia, podemos considerar que la prevalencia de TBP es del 3% de la población.

## ¿Cuál es el impacto del TBP sobre la salud pública?

Se considera al TBP la sexta causa mundial de pérdida de años de vida sana en adultos jóvenes. Por otro lado, en 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró a la depresión como la principal causa de discapacidad a nivel mundial, y determinó que 300 millones de personas sufren depresión en el mundo. Si bien un problema en su abordaje es la falta de acceso al tratamiento, otro muy importante es el error diagnóstico, con el consecuente tratamiento inadecuado e ineficaz. Muchas de esas personas con TBP no están diagnosticadas, es decir que están tratadas de manera incorrecta (entre el 25% y el 30%), por lo que son fundamentales, necesarios y urgentes la detección precoz, el diagnóstico diferencial y el tratamiento adecuado. En este sentido, el Dr. Sergio Strejilevich afirma que el diagnóstico diferencial "depresión monopolar" vs.

“depresión bipolar” es fundamental y quizás el más importante para la salud pública, y estoy absolutamente de acuerdo con eso.

El TBP es la enfermedad psiquiátrica más asociada con suicidios. Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene, al menos, un intento de suicidio, y el TBP tiene la mayor tasa de suicidios consumados y el índice de letalidad más alto entre todos los trastornos mentales. Mientras el promedio de letalidad en general es de 1 suicidio consumado/20 intentos, en el TBP el índice de letalidad es de 1 suicidio consumado/6 intentos.

### ¿En qué aspectos impacta el diagnóstico tardío de TBP?

La falta de diagnóstico implica la posibilidad de tener más episodios, lo que aumenta el efecto *kindling* y esto, a su vez, incrementa la frecuencia de ciclado, más episodios y episodios mixtos. Como las formas más frecuentes de presentación son las depresivas de ansiedad, la confusión con trastornos depresivos monopares o de trastornos de ansiedad es frecuente, llevando al uso inadecuado de monoterapias antidepressivas o a la no instalación de un tratamiento vigoroso con estabilizadores del ánimo, lo que “maligniza” la enfermedad. Por un lado, se debe pensar que el 60% de los casos comienza antes de los 19 años, lo que implica formas más graves, más recurrentes, más psicóticas, con mayor consumo de sustancias (que ya de por sí es muy frecuente), mayor suicidabilidad y peor pronóstico. Estos pacientes, jóvenes, tienen una evolución más grave y polisintomática, con más posibilidades de error de diagnóstico (trastorno límite de personalidad [TLP], esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por uso de sustancias, trastorno de pánico, etc.), y están muy expuestos al uso precoz y crónico de antidepressivos en monoterapia, con consecuencias nefastas, o la falta de un necesario e imprescindible uso de estabilizadores del humor (litio, valproato, lamotrigina, carbamazepina) que, como señala Gahemi, cambian la evolución de la enfermedad (a veces drásticamente). El retraso diagnóstico en adultos y adultos mayores es también frecuente. En estos últimos, el mayor riesgo de demencia es un problema grave. Se estima en aproximadamente 10 años el retraso en llegar al diagnóstico de TBP y 12 años para instalar un tratamiento adecuado. Además, se calcula que los suicidios son más frecuentes en los primeros 10 años de la enfermedad.

### ¿Por qué es tan problemático mantener la eutimia en los pacientes con TBP?

La inestabilidad y la desincronización anímica forman parte de la naturaleza de la enfermedad bipolar, por lo que van a intentar expresarse permanente y recurrentemente. Al plantearnos la estrategia de tratamiento es importante saber que, si bien es necesaria la respuesta en agudo, la terapia de mantenimiento va a ser el objetivo fundamental, es decir el atenuar o frenar la tendencia del TBP a reaparecer o recurrir. Por lo tanto, es fundamental actuar sobre todos los factores que contribuyen a la inestabilidad del ánimo. Por un lado, se debe tener en cuenta la polaridad predominante para elegir el estabilizador de ánimo y el antipsicótico atípico (AA), y por otro, considerar y tratar otros factores de inestabilidad: hipotiroidismo, umbral convulsivo bajo, TLP, ansiedad, uso de sustancias, síntomas mixtos o estresantes, entre otros.

Un factor a tener en cuenta, y para el cual es imprescindible el abordaje psicoeducativo con grupos de pares y familiares, es la tendencia pronunciada que tienen los pacientes a abandonar el tratamiento, o no cumplirlo adecuadamente.

La relación médico-paciente en este punto es fundamental, por lo que el tratamiento personalizado y la recuperación personal (es decir, qué es para el paciente lograr la eutimia) son prioritarios; esto debería ser una construcción conjunta entre el paciente y los terapeutas.

### ¿A qué se le conoce como desincronización afectiva y por qué es importante para el abordaje terapéutico?

La desincronización se produce en varios niveles en la clínica y la fisiopatología del TBP. Por un lado, la desincronización afectiva en relación con la psicopatología y la sintomatología de los episodios mixtos, tal como lo planteé antes, junto con la inestabilidad anímica forma parte fundamental de la naturaleza del TBP. Se puede pensar la recurrencia, el ciclado, como manifestación diacrónica de esa inestabilidad, mientras que la desincronización es la manifestación sincrónica, la pérdida de la coherencia interna entre ánimo-cognición y actividad, el desacoplamiento de la “lógica” fenomenológica afectiva. Considero que los síntomas mixtos son la expresión máxima de la inestabilidad; por ello, al tratar de manera adecuada al paciente se observa el ciclado más definido, más “separado”, y a veces “más bipolar”; paradójicamente, el paciente comenzó a estabilizarse. Por otro lado, se está prestando particular atención a la desincronización de los ritmos biológicos, lo que constituiría un elemento fundamental en el estudio de los endofenotipos en el TBP. Por ejemplo, el llamado “*jet lag* metabólico”, que representaría una desincronización de los ritmos biológicos circadianos que desregula y desincroniza el patrón rítmico energético (asociado a su vez con el funcionamiento mitocondrial), lo que afectaría las funciones neuroendocrinas, inmunitarias y metabólicas del organismo, así como la efectividad de los procesos neuroplásticos. Esto se manifestaría en cambios en la energía, la voluntad, los procesos cognitivos, el ánimo, el sueño, el apetito y, como planteaba Alonso Fernández, la percepción subjetiva de la temporalidad, lo que él incluía dentro de la “ritmopatía afectiva”.

## ¿Sigue siendo el litio la primera línea de tratamiento en el TBP?

El litio es considerado por la mayoría de los referentes en TBP como el abordaje de referencia (*gold standard*) en el tratamiento del TBP. Esta molécula ha mostrado eficacia en el tratamiento de los episodios maniaco-depresivos y en el mantenimiento de la enfermedad. Es el psicofármaco con más tiempo de uso, ya que comenzaron a usarlo los hermanos daneses Lange a fines de 1800 para tratar con éxito depresiones recurrentes. No obstante, debemos recordar que hay muchas formas de expresión del TBP y que el litio no necesariamente va a ser eficaz en mucha de ellas.

## ¿Cuál es el papel de los inhibidores de la recaptación de serotonina en el tratamiento del TBP?

Si consideramos en términos estrictos los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) o los antidepresivos duales o los tricíclicos como fármacos que bloquean la recaptación de serotonina, el uso de antidepresivos se limita a un grupo de episodios depresivos bipolares que algunos autores consideran solo del 20%. En la actualidad, la eficacia de los antidepresivos en el TBP es discutida y los estudios al respecto son controvertidos. Los más puristas ponen en primer término el riesgo de *switch* (viraje) y el aumento de ciclados, basados en estudios que no muestran diferencia en la eficacia comparada con estabilizadores del estado de ánimo. Sin embargo, actualmente no está claro cuál es el endofenotipo que se beneficiaría con antidepresivos; sí existen recomendaciones de cuándo no usarlos: episodios mixtos, ciclados rápidos, antecedentes de viraje, pacientes con TBP I en monoterapia, entre otras. Entre los antidepresivos, los IRS se consideran, junto con el bupropión, como los que provocan menos viraje, luego los duales y luego los antidepresivos tricíclicos (ATC).

## ¿Cuáles síntomas del TBP responden mejor a los AA?

Los AA son considerados importantes coadyuvantes de los estabilizadores del ánimo en el tratamiento del TBP, tanto para la terapia aguda de los episodios depresivos y maníacos como para el mantenimiento. Al principio se utilizaban en la manía y luego comenzaron a tener un lugar privilegiado en las depresiones bipolares; de hecho, la primera aprobación fue fluoxetina más olanzapina, luego quetiapina, seguida de lurasidona, a continuación, cariprazina y por último lumateperona. En la actualidad, los AA representan un pilar fundamental en el tratamiento de los episodios con características mixtas, tanto depresivos como maníacos, así como en el abordaje de síntomas frecuentes y disruptivos como la ansiedad, la irritabilidad, el insomnio, la disforia y los síntomas psicóticos.

## ¿Cuáles son las principales causas de falla terapéutica en el TBP?

Es frecuente una falla en el diagnóstico del tipo de TBP que padece el individuo. Recordemos que el TBP es heterogéneo y se expresa de cientos de maneras en los pacientes. Yo llamo al proceso de determinar las características personales del TBP en cada paciente como "el diagnóstico después del diagnóstico". Esto es fundamental a la hora de diseñar el tratamiento, tanto en agudo como en mantenimiento. Se deben conocer factores como el tipo de episodio actual (depresivo, maníaco, hipomaníaco, mixto, atípico-melancólico, ansioso, psicótico, etc.), la edad de comienzo, la polaridad predominante, la frecuencia del ciclado y las comorbilidades, entre otros. Otras fallas frecuentes son encarar el tratamiento privilegiando el episodio agudo sin tener en cuenta el mantenimiento, así como no usar dosis óptimas de estabilizadores del estado de ánimo o no esperar el tiempo necesario para la estabilización. Por ejemplo, no podemos esperar respuesta a las 8 semanas en un episodio depresivo de un paciente que lleva 6 años de tratamiento con antidepresivos, con ciclados ultrarrápidos hace 4 años.

## Palabras finales

El TBP implica un apasionante desafío en cuanto a conocer su etiología, fisiopatología, psicopatología y tratamiento. Hemos avanzado mucho, pero todavía queda la mayor parte del camino para recorrer. Se ha adelantado en cuanto a tratamientos psicosociales como la psicoeducación, los grupos de pares, la terapia de ritmos biológicos y la farmacoterapia, entre otros aspectos, pero todavía los resultados no son los esperados.

Un problema en psiquiatría es la forma en que estamos diagnosticando, y queda claro que los sistemas CIE y DSM no representan la compleja realidad clínica y tampoco son útiles para la investigación. Posiblemente abordajes como los propuestos por los *Research Domain Criteria* (RDoC), que mapean endofenotipos, sea el camino más productivo al investigar sobre diferentes dimensiones del trastorno; en este sentido, la vulnerabilidad genética, el compromiso de los ritmos biológicos, las alteraciones en el funcionamiento mitocondrial y sus consecuencias, los mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos brinden pautas más claras para la investigación y para el diseño de tratamientos más eficaces.

## Resumen

**Título original:** Dose-response Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Monotherapy for the Treatment of Depression: Systematic Review of Reviews and Meta-narrative Synthesis

**Autores:** Johnson C, Maxwell M, MacGillivray S y colaboradores

**Institución:** NHS Greater Glasgow and Clyde, Glasgow; University of Stirling, Stirling; University of Dundee, Dundee, Reino Unido

**Fuente:** BMJ Medicine 1(1):1-15, Dic 2022

# Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en la Depresión

*Se demuestra que las dosis diarias estándar de citalopram, fluoxetina y paroxetina (20 mg por día), sertralina (50 mg diarios) y escitalopram (10 mg por día) son las que se asocian con el mejor equilibrio entre la eficacia, la aceptabilidad y la tolerabilidad para el tratamiento agudo de la depresión.*

## Introducción

Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) representan más del 50% de todas las prescripciones de antidepresivos; en la mayoría de los casos, se indican para el tratamiento de la depresión. En los últimos años, en el entorno de la atención primaria del Reino Unido y en otros ámbitos se comprobó un incremento de la frecuencia de uso de IRSN en dosis más altas que las establecidas, para el tratamiento de la depresión. Las dosis recomendadas son de 20 mg diarios para el citalopram, la fluoxetina y la paroxetina, de 50 mg por día para la sertralina, y de 10 mg para el escitalopram; estas dosis se relacionan con la ocupación óptima de los receptores y con efectos serotoninérgicos más pronunciados. Por lo tanto, el sustento científico para el uso de dosis más altas que las estándar, en pacientes que no responden satisfactoriamente al tratamiento, es escaso. En cambio, para los antidepresivos tricíclicos y los IRSN, los efectos vinculados con los neurotransmisores aumentan en relación con la dosis. De hecho, la venlafaxina se asocia con efectos predominantes sobre la serotonina en dosis de menos de 150 mg por día, mientras que los efectos sobre la noradrenalina se tornan clínicamente significativos con el uso de entre  $\geq 150$  y 225 mg por día, y la inhibición de la recaptación de dopamina ocurre cuando se administran dosis de más de 225 mg por día. Por lo tanto, para los antidepresivos tricíclicos y los IRSN la respuesta se vincula de manera directa con la dosis.

En el transcurso de los últimos 20 años, diversas revisiones analizaron la eficacia antidepresiva de los IRSN, pero solo en unas pocas de ellas se estudiaron los efectos en relación con la dosis. Además, estas revisiones mostraron resultados heterogéneos, posiblemente como consecuencia de la aplicación de métodos analíticos más estrictos. Cabe destacar que el uso de dosis más altas se correlaciona también con más efectos adversos. La información ambigua se refleja en las recomendaciones poco precisas al respecto en las guías de Europa, Norteamérica y Australasia. En este escenario complejo, el objetivo de la presente revisión sistemática de revisiones fue determinar y esclarecer la relación entre la dosis de los IRSN y la eficacia (respuesta o remisión), la aceptabilidad (interrupción prematura del tratamiento) y la tolerabilidad (efectos adversos); en la revisión se analizan de manera crítica los métodos usados con an-

terioridad en los estudios en los cuales se evaluaron los efectos de los IRSN relacionados con la dosis, en adultos con depresión.

## Métodos

Se aplicaron las recomendaciones del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, las pautas *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) de 2020 y del *Realist and meta-narrative evidence syntheses: evolving standards* (RAMESES). Se aplicó un abordaje de síntesis metanarrativa. El proceso de selección de estudios se realizó mediante el sistema PRISMA; la revisión metanarrativa es un método de revisión sistemática diseñado específicamente para temas abordados de manera diferente por distintos grupos de investigadores. Los criterios de inclusión para la revisión sistemática y la síntesis se presentan según la metodología PICOS para la población (*population*), la intervención (*intervention*), los comparadores (*comparator*), la evolución clínica (*outcomes*) y el diseño del estudio (*study design*).

Se consideraron revisiones con pacientes de 18 años o más con diagnóstico de depresión, es decir trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, trastorno depresivo, depresión endógena y depresión orgánica. Debido a que no se utilizaron los estudios primarios, no se definieron los criterios diagnósticos ni la gravedad de la depresión. En las revisiones se debían referir los efectos de la monoterapia con IRSN, es decir citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina para el tratamiento de la depresión, administrados en dosis estándar (dosis diaria definida estandarizada según la Organización Mundial de la Salud), respecto de dosis más altas o placebo. Los criterios de valoración fueron las respuestas relacionadas con la dosis para la eficacia, la aceptabilidad y la tolerabilidad. La eficacia se definió como la remisión o la reducción del 50% o más en los puntajes de las escalas de depresión, como la *Hamilton Depression Rating Scale*, la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* o el *Beck Depression Inventory*. Se consideraron revisiones sistemáticas y narrativas, metanálisis, metarregresión o metanálisis en red identificados mediante búsquedas en Embase, Medline, PsycINFO, Scopus y la *Cochrane Collaboration*, publicados entre 1975 y diciembre de 2021. Se tuvieron en cuenta las características de las revisiones, los antide-

presivos y comparadores, así como los efectos de dosis-respuesta. El riesgo de sesgo se valoró con el método *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS).

## Resultados

### Efectos de dosis-respuesta para los IRSN

Se analizaron 25 estudios para la eficacia, los efectos adversos y las interrupciones; en 14 solo se refirió la eficacia, y en 3, solo se aportaron datos para los efectos adversos y los abandonos del tratamiento. Los trabajos se publicaron entre 1988 y 2021; se utilizó un amplio espectro de metodologías: el 60% (n = 25) fueron metanálisis (14 revisiones sistemáticas, 7 revisiones no sistemáticas y 4 revisiones con datos globales de estudios), mientras que el 40% (n = 17) fueron revisiones narrativas.

Entre las 42 revisiones identificadas, el 83% (n = 35) incluyeron estudios de 12 semanas de duración o menos (fase aguda del tratamiento antidepresivo); en 5 no se definió el período de tratamiento y en dos no se aportó información. Las investigaciones se realizaron en distintos ámbitos de atención.

### Eficacia

En la mayoría de las revisiones (93%) se determinaron los efectos de dosis y respuesta para el tratamiento de la depresión. La mayor parte de las revisiones (n = 26) mostraron que los IRSN ejercen efectos planos de dosis-respuesta para el tratamiento de la fase aguda de la depresión, es decir que el uso de dosis más altas que las estándar no se asocia con mayor eficacia. En una minoría de trabajos (n = 8) se refirieron efectos más importantes con dosis más altas, mientras que en 3 estudios se informaron efectos mixtos o no concluyentes.

Al considerar los IRSN individuales, la mayoría de las revisiones mostraron efectos planos de dosis-respuesta para la eficacia; las dosis diarias estándar de inicio fueron las óptimas, es decir de 20 mg para el citalopram, de 10 mg para el escitalopram, de 20 mg para la fluoxetina, de 20 mg para la paroxetina y de 50 mg para la sertralina. Una minoría de revisiones indicó que algunos IRSN se asocian con efectos lineales de dosis-respuesta, es decir mayor eficacia con el uso de dosis más altas. Todos los datos de eficacia se caracterizaron por el aumento inicial, la respuesta máxima y, luego, la declinación de la eficacia con dosis crecientes.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de la fluoxetina, la fluvoxamina y la paroxetina en asociación con los índices de respuesta. No se observaron correlaciones entre los niveles séricos y las respuestas individuales al tratamiento, de manera independiente de la gravedad de la depresión. En 6 revisiones se compararon los efectos de dosis fijas diarias y de esquemas con dosis flexibles en pacientes que no lograron la resolución sintomática satisfactoria o la remisión (2 revisiones narrativas y 4 metanálisis). En todas las revisiones, el ajuste flexible de la dosis no se acompañó de mayor eficacia.

### Aceptabilidad y tolerabilidad

Un total de 28 de 42 revisiones (67%) analizaron estos criterios de valoración. En todas ellas se observó que los índices de interrupción del tratamiento y de efectos adversos aumentan en relación con dosis crecientes de

IRSN. Al considerar los agentes individuales, los siguientes efectos adversos (aunque no los únicos) se vincularon con efecto dosis-respuesta: náuseas, disfunción sexual, fatiga, ansiedad e insomnio. Un metanálisis en red identificó al escitalopram como el agente potencialmente vinculado con el equilibrio óptimo entre la eficacia y la tolerabilidad. Todos los IRSN presentaron un cociente escaso entre el riesgo y los beneficios en sujetos de edad avanzada, es decir de más de 70 años.

En las 6 revisiones en las cuales se compararon esquemas con ajustes flexibles de dosis con la dosis de mantenimiento, en sujetos sin control satisfactorio de los síntomas, el uso de dosis más altas también se asoció con perfil más desfavorable de aceptabilidad y de tolerabilidad.

### Riesgo de sesgo

El 12% (n = 5) de las revisiones presentó riesgo bajo de sesgo; 4 revisiones mostraron efectos planos de dosis-respuesta para la eficacia, pero un efecto positivo para los efectos adversos y las probabilidades de interrupción del tratamiento, para todos los IRSN. En una revisión, sin embargo, el citalopram mostró una relación dosis-respuesta para la eficacia para la dosis de 30 mg por día, en tanto que la sertralina presentó efectos lineales curvilíneos, a alrededor de 75 mg diarios. Trece (31%) revisiones presentaron riesgo incierto de sesgo, mientras que la mayoría (57%) tuvo riesgo alto de sesgo, esencialmente por aspectos metodológicos. La evaluación de la superposición de los estudios primarios en las 5 revisiones con riesgo bajo de sesgo fue muy alta, con área cubierta corregida (CCA, por su sigla en inglés) de 26%.

La evaluación de superposición por pares reveló que una revisión presentó superposición leve ( $\leq 5\%$ ), mientras que las revisiones de Cheng y colaboradores de 2020 y de Furukawa y colaboradores de 2019 y 2020 mostraron superposición alta o muy alta. En el estudio de Furukawa y colaboradores de 2019, la dosis diaria óptima estuvo entre 20 mg y 40 mg de equivalentes de fluoxetina, y de más de 30 mg diarios para el citalopram; de hecho, la mayoría de las revisiones refirió que el equivalente a 20 mg de fluoxetina representa la dosis óptima para estos fármacos como clase y para los agentes individuales.

Entre los 160 estudios incluidos en 5 revisiones, el riesgo global de sesgo fue bajo en 34 (21%), en 120 fue moderado (75%) y en 6 fue alto (4%). En la mayoría de los estudios primarios se incluyeron pacientes de entre  $\geq 18$  y  $\leq 65$  años, con edad promedio de 40 años. En 6 investigaciones primarias (4%) se analizaron los efectos antidepresivos en pacientes de edad avanzada (adultos de más de 65 años), de manera que no se pudieron estudiar los efectos de dosis-respuesta para esta población. En los análisis en los cuales se excluyeron las revisiones que abarcaron individuos con depresión leve, las dosis más bajas siguieron siendo no inferiores a las dosis más altas.

### Evaluación crítica de revisiones previas

La mayoría de las revisiones previas mostraron efectos planos de dosis-respuesta para la eficacia, con aceptabilidad y tolerabilidad más desfavorables con las dosis más altas que las estándar. Los resultados heterogéneos

podrían atribuirse, al menos en parte, a aspectos metodológicos. Por ejemplo, solo unas pocas revisiones refirieron los efectos de los estudios con dosis fijas, mientras que en la mayoría se incluyeron trabajos con dosis flexibles, un fenómeno vinculado con efectos placebo adicionales.

Este tipo de intervención complica la valoración de la respuesta, la cual puede ser difícil de distinguir de la remisión espontánea, ya que alrededor del 50% de los pacientes con depresión presentan remisión espontánea en el transcurso de 12 semanas. Además, esta intervención podría motivar la selección de pacientes tolerantes, con lo cual se complican la generalización y la aplicabilidad a la totalidad de enfermos con depresión. Por otra parte, la inclusión de estudios realizados con pacientes internados complica el uso de los resultados para poblaciones tratadas en el entorno de la asistencia primaria.

Otras limitaciones metodológicas tuvieron que ver con la inclusión de investigaciones con pacientes con depresión leve, estudios sin control con placebo, revisiones narrativas sin abordaje sistemático y trabajos en los cuales se refirió la eficacia, pero no los efectos adversos o los índices de interrupción del tratamiento. Incluso así, los hallazgos de esta revisión de revisiones aporta consenso global acerca de que los IRSN muestran un efecto plano de dosis-respuesta.

## Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática de revisiones demuestran un efecto techo para la eficacia, y menor aceptabilidad y tolerabilidad para las dosis crecientes de los IRSN usados para la fase aguda de la depresión (hasta 12 semanas) en sujetos adultos. El efecto dosis-respuesta para la fluvoxamina permanece incierto. La prescripción de dosis superiores a las recomendadas se asocia con probabilidades más altas de interrupciones del tratamiento (peor aceptabilidad) y con incidencia aumentada de efectos adversos (peor tolerabilidad), fundamentalmente, pero no de manera exclusiva, para las náuseas, la disfunción sexual, la ansiedad y el insomnio. En pacientes sin resolución satisfactoria de los síntomas o remisión, el ajuste de la dosis por encima de las dosis diarias estándar tampoco se vincula con mayor eficacia, pero se acompaña de un perfil más desfavorable de aceptabilidad y tolerabilidad. No se dispone de estudios primarios en los que se hayan evaluado los efectos de dosis-respuesta en adultos mayores, una población en la que habitualmente se indican dosis de IRSN superiores a las convencionales, para lograr la resolución sintomática o la remisión, un abordaje que no parece estar respaldado por la evidencia global. Los hallazgos son sumamente útiles para los profesionales y deben ser discutidos con los pacientes, con la finalidad de optimizar la respuesta y minimizar los efectos dañinos del tratamiento.

## Resumen

**Título original:** A Retrospective Study of Psychotropic Drug Treatments in Bipolar Disorder at Acute and Maintenance Episodes

**Autores:** Jing P, Su J, Zhang X y colaboradores

**Institución:** Soochow University, Suzhou; Ningbo Kangning Hospital, Ningbo, China

**Fuente:** Frontiers in Psychiatry 14(1057780):1-8, Feb 2023

# Psicotrópicos para el Tratamiento del Trastorno Bipolar

*Los estabilizadores del estado de ánimo y los antipsicóticos, solos o en combinación, son los fármacos más utilizados en la etapa aguda y en el mantenimiento de los pacientes con trastorno bipolar.*

## Introducción y objetivos

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad mental frecuente que afecta a más del 2% de la población mundial. La mayoría de las personas con TBP experimenta discapacidad, funcionamiento psicosocial y laboral reducido, disminución de la calidad de vida y aumento de las demandas económicas. Los estudios de mortalidad indican que el TBP, al igual que la esquizofrenia, se asocia con una pérdida de entre 10 años y 20 años en la expectativa de vida. El suicidio en el TBP es más frecuente que en otras enfermedades mentales. Los expertos consideran que existen aún retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento precoz de este trastorno.

Las principales modalidades terapéuticas en el TBP incluyen psicotrópicos, terapias psicosociales, tratamientos de neuroestimulación y modificaciones del estilo de vida. Los psicotrópicos constituyen el tratamiento más estudiado hasta el presente, aunque los ensayos controlados y aleatorizados tienden a excluir a los pacientes con TBP, comorbilidad y tendencias suicidas. Por su parte, la incidencia y la prevalencia del TBP han aumentado en los últimos 20 años, pero no está bien investigado cómo se han modificado los patrones terapéuticos, especialmente con las nuevas incorporaciones farmacológicas.

Los estabilizadores del estado de ánimo (EEA) y los antipsicóticos (AP) constituyen el tratamiento estándar de los episodios maníacos agudos del TBP; las recomendaciones indican iniciar el tratamiento con un tipo de fármaco, y utilizar las combinaciones de estos solo en casos seleccionados. Las crisis maníacas son un efecto adverso de los antidepresivos (AD) en los pacientes con TBP, aunque se utilizan con frecuencia, ya que en muchos individuos los síntomas depresivos tienden a dominar la evolución de la enfermedad. Las benzodiazepinas (BZD) también se emplean habitualmente. Pocos tratamientos psicotrópicos han demostrado ser de utilidad en la etapa de mantenimiento del TBP. El mantenimiento es importante para estabilizar el estado del ánimo y para prevenir recaídas. La efectividad y el cumplimiento terapéuticos del paciente son importantes para su pronóstico.

En este estudio, los autores analizaron un grupo de pacientes con TBP internados, y exploraron los patrones de tratamiento durante la etapa aguda y durante los primeros 12 meses de la etapa de mantenimiento.

## Pacientes y métodos

Se trató de un análisis retrospectivo de pacientes con TBP, asistidos en un hospital de China entre enero de 2019

y diciembre de 2019. El protocolo fue aprobado por el comité institucional de ética, los datos fueron anonimizados y no se requirió consentimiento informado.

Los pacientes cumplían los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (ICD-10) para el diagnóstico de TBP. Se excluyeron los sujetos con esquizofrenia, epilepsia, abuso de alcohol y de sustancias psicoactivas, enfermedad cerebral orgánica, comorbilidad grave, embarazo o en período de lactancia. Se analizaron los datos clínicos y demográficos registrados al ingreso y a los 3, 6, 9 y 12 meses.

Los psicotrópicos utilizados fueron catalogados como EEA (valproato, litio, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato), AP (quetiapina, olanzapina, aripiprazol, risperidona, clozapina), AD (sertralina, fluoxetina, escitalopram, venlafaxina, bupropion, duloxetina, paroxetina, trazodona, mirtazapina) y BZD (lorazepam, oxazepam, clonazepam, zopiclona, zolpidem). Un tratamiento se consideró polifarmacológico cuando el paciente utilizaba 2 psicotrópicos o más.

Las variables continuas de distribución normal se informaron como medias  $\pm$  desviación estándar (DE), y aquellas con distribución no normal como medianas con rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se reportaron en números y porcentajes. La prueba de chi al cuadrado se utilizó para comparar variables categóricas, y la prueba exacta de Fisher para comparar los grupos pequeños. El nivel de significación fue fijado en  $p < 0.05$  en pruebas bilaterales.

## Resultados

El estudio incluyó 204 pacientes con TBP, de los cuales 108 (52.9%) fueron diagnosticados con depresión bipolar, 55 (27%) con manía bipolar, 35 (17.2%) con trastorno mixto, y 3 (1.5%) con trastorno de ciclado rápido. Setenta y siete participantes (37.7%) eran hombres y 127 (62.3%) mujeres. La edad (mediana) fue de 29.0 años (rango: 20.0 a 44.8 años). La mediana de duración de la enfermedad fue de 48.0 meses (rango: 19.5 a 120 meses), y los pacientes llevaban internados una mediana de 21 días (rango: 13 a 32 días).

No hubo diferencias significativas en las características demográficas y clínicas.

Después de 12 meses, el 73.0% de los pacientes aún recibía medicación y el 27.0% la había suspendido (la mayoría entre los 3 meses y los 6 meses después del alta). Las clases farmacológicas más utilizadas fueron EEA (72% a 90%) y AP (77% a 95%); entre el 34% y el

**Tabla 1.** Número de fármacos prescritos a los pacientes con trastorno bipolar (n [%]).

Período agudo		Período de mantenimiento					chi <sup>2</sup>	p
Número de fármacos	Al inicio (n = 204)	3 meses (n = 173)	6 meses (n = 153)	9 meses (n = 147)	12 meses (n = 149)			
1	6 (2.9)	25 (14.5)	20 (13.1)	26 (17.7)	34 (22.8)	33.047	0.000	
2	71 (34.8)	76 (43.9)	74 (48.4)	69 (46.9)	55 (36.9)	10.199	0.037	
3	74 (36.3)	51 (29.5)	37 (24.2)	35 (23.8)	39 (26.2)	9.498	0.050	
4	46 (22.5)	11 (6.4)	12 (7.8)	10 (6.8)	14 (9.4)	35.410	0.000	
≥ 5	7 (3.4)	10 (5.8)	10 (6.5)	7 (4.8)	7 (4.7)	2.097	0.718	
media ± DE	2.9 ± 0.9	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0	2.3 ± 1.0	2.4 ± 1.1	45.168	0.000	

DE, desviación estándar.

40% de los participantes utilizaban AD, y entre el 20% y el 34% usaba BZD. Entre los EEA, los fármacos más comunes fueron el litio y el valproato; entre los AP, la quetiapina y la olanzapina, entre los AD la sertralina y la fluoxetina, y entre las BZD, el lorazepam.

Se registraron 15 combinaciones de fármacos. Entre el 35% y el 48% de los pacientes fueron tratados con 2 fármacos, y entre el 24% y el 36% recibieron 3 fármacos. La combinación más frecuente (36% a 44%) fue EEA + AP.

### Discusión y conclusiones

La mala observancia terapéutica es un problema común entre los pacientes con TBP, lo que causa discapacidad, mala calidad de vida y aumento de los gastos en salud. En este estudio retrospectivo se observó que alrededor del 50% de los participantes presentaba incumplimiento terapéutico con abandono de la medicación.

Las barreras que comprometen la adhesión de los pacientes a los psicotrópicos son numerosas, e incluyen factores relacionados con el TBP, genéticos, psicológicos y ambientales. El entorno familiar, el sistema de salud y las políticas de salud influyen sobre la adhesión terapéutica de los individuos con TBP. En el seguimiento de estos pacientes se observa que la mayor cantidad de abandonos se produce a los 6 meses después de la internación por TBP.

Los EEA y los AP son los fármacos más utilizados para el tratamiento del TBP, tanto en la etapa aguda como en la de mantenimiento. Los patrones de tratamiento registrados en el estudio fueron muy variables; se observó una tendencia generalizada a utilizar AP en forma creciente.

Existen controversias sobre el empleo de AD en el TBP, aunque son ampliamente utilizados por los clínicos para los pacientes con síntomas depresivos, por su efectividad para reducir estos síntomas. Habitualmente, los AD

se usan en combinación con EEA y con AP. Los AD reducen el requerimiento de EEA y de ansiolíticos.

Si bien las BZD no se emplean para el tratamiento del TBP, muchos pacientes las reciben para mejorar el sueño y la ansiedad. Las BZD pueden asociarse con deterioro cognitivo y con adicción en el individuo con TBP.

Los EEA más frecuentemente utilizados en este grupo de pacientes fueron el litio y el valproato, mientras que los AP más comunes fueron la quetiapina y la olanzapina. El uso de litio y valproato fue más frecuente en el período de mantenimiento; el empleo de ambos ha mostrado una tendencia decreciente en los últimos años.

Las combinaciones de fármacos fueron frecuentes en el estudio. La combinación predominante fue EEA + AP. Se observó una tendencia a la utilización de un solo agente en la etapa de mantenimiento. Se ha informado un aumento del riesgo de diabetes mellitus en asociación con el uso de múltiples psicotrópicos en el TBP.

La farmacoterapia es actualmente el mayor recurso terapéutico para los pacientes con TBP. En general, los médicos indican inicialmente un esquema polifarmacológico para conseguir una remisión rápida, con tendencia a reducir luego el número de medicamentos para el mantenimiento.

Los autores indican algunas limitaciones del estudio: (i) tamaño muestral pequeño; (ii) pacientes provenientes de un único centro; (iii) no se realizó análisis de resultados en los distintos subgrupos de diagnósticos y de tratamientos; (iv) el seguimiento a 12 meses es insuficiente para algunas evaluaciones a largo plazo; (v) no se registraron las motivaciones de la elección de un tratamiento sobre otro. En conclusión, los EEA y los AP son los fármacos más utilizados en la etapa aguda y en el mantenimiento de los pacientes con TBP, aunque se observa una tendencia creciente a la utilización de AP. La adhesión terapéutica de los pacientes es especialmente importante después de los primeros 6 meses de tratamiento.

## Resumen

**Título original:** Exercise and Escitalopram in the Treatment of Anxiety in Patients with Coronary Heart Disease: One Year Follow-Up of the UNWIND Randomized Clinical Trial

**Autores:** Blumenthal J, Smith P, Sherwood A y colaboradores

**Institución:** Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

**Fuente:** Journal of Cardiovascular Development and Disease 9(10):1-9, Sep 2022

# Tratamiento de la Ansiedad en Pacientes con Enfermedad Coronaria

*En el estudio UNWIND, luego de un año de seguimiento, el tratamiento con escitalopram se asoció con niveles reducidos de ansiedad y depresión, respecto de la intervención con ejercicio aeróbico o ninguna intervención. Por lo tanto, el escitalopram sería una alternativa eficaz y segura para reducir la ansiedad en pacientes con enfermedad coronaria.*

## Introducción

Se estima que 1 de cada 5 norteamericanos presentó algún trastorno de ansiedad en el año previo y que alrededor de un tercio de los adultos de los Estados Unidos tiene algún trastorno de ansiedad en el curso de la vida. La ansiedad es muy común en pacientes con enfermedad cardíaca, con una prevalencia estimada de entre 25% y 44%.

Diversos estudios sugirieron que la ansiedad representa un factor predictivo independiente de evolución clínica desfavorable, tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedad cardíaca. En una investigación, más del 40% de los pacientes que tuvieron un infarto agudo de miocardio (IAM) presentaron síntomas de ansiedad, y este trastorno aumentó en más del 50% el riesgo de eventos cardiovasculares graves a los 2 años. En otro estudio, aunque la depresión y la ansiedad se asociaron con riesgo aumentado de eventos cardíacos, la ansiedad fue un factor predictivo independiente de eventos adversos y explicó la relación observada entre la depresión y el pronóstico desfavorable. Hasta la fecha, en ningún estudio se analizaron los efectos del tratamiento de la ansiedad en pacientes con enfermedad coronaria.

En el estudio UNWIND se compararon los efectos del ejercicio y del tratamiento con escitalopram, respecto de placebo, en individuos con enfermedad coronaria estable. El criterio principal de valoración fue el puntaje de la subescala de ansiedad de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-A). En el estudio, el escitalopram, pero no el ejercicio, redujo la ansiedad más que el placebo; los beneficios persistieron a los 6 meses. En esta oportunidad se informan los resultados de estas intervenciones luego de un año, en el contexto del estudio UNWIND.

## Pacientes y métodos

El ensayo clínico aleatorizado y de grupos paralelos UNWIND se realizó en un único centro, y tuvo por finalidad determinar los efectos del ejercicio aeróbico (EA) y del escitalopram, respecto de placebo, sobre los síntomas de ansiedad y los biomarcadores de enfermedad coronaria en sujetos con enfermedad coronaria estable. El reclutamiento comenzó en enero de 2016 y las comparaciones se realizaron en mayo de 2020. Los contro-

les se efectuaron un año después de completadas las 12 semanas de intervención.

Se incluyeron 128 hombres y mujeres sedentarios con enfermedad coronaria y síntomas de ansiedad, con 8 puntos o más en la HADS-A, o diagnóstico primario de un trastorno de ansiedad según el DSM-5.

Los pacientes realizaron EA tres veces por semana bajo supervisión médica en un centro de rehabilitación cardíaca. La intensidad del EA se estableció a un nivel de entre 70% y 85% del consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ), determinado en la prueba basal en cinta ergométrica. Los pacientes debían controlar el pulso radial y la frecuencia cardíaca tres veces por sesión, para confirmar el cumplimiento del nivel de EA.

Los participantes fueron controlados por el psiquiatra en las semanas 1, 2, 4, 8 y 12. Los pacientes fueron asignados a placebo o a tratamiento con escitalopram, en dosis de inicio de 5 mg una vez por día, con aumentos graduales hasta la dosis máxima de 20 mg diarios en la cuarta semana. No se registraron efectos adversos; al final de la intervención, los pacientes recibieron la oportunidad de recibir escitalopram o un programa de EA en el hogar. Durante el año de seguimiento se realizaron controles para conocer los tratamientos psiquiátricos luego de la intervención y los niveles de actividad física; los participantes también completaron una batería de cuestionarios para determinar la ansiedad, la depresión y el estrés. La actividad física se cuantificó con el *Godin Leisure Time Exercise Questionnaire*. El criterio principal de valoración fue el puntaje de la HADS de 14 secciones. También se aplicaron el *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory-Trait* (STAI) de 20 dominios y el *Generalized Anxiety Disorder* de 7 secciones (GAD-7). Los síntomas depresivos se valoraron con el *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) y con la *HADS-Depression* (HADS-D). El estrés se midió con la *Perceived Stress Scale* (PSS) de 10 secciones, un instrumento que refleja cómo las personas perciben los eventos de sus vidas.

Las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas de chi al cuadrado (datos categóricos) y de la *t* (datos continuos). Se usaron modelos de regresión múltiple, con ajuste según la edad, el sexo, la raza, el diagnóstico basal de trastorno de ansiedad y el antecedente de IAM, entre otros factores. Se realizaron análisis paralelos para la HADS-A (criterio principal de

valoración) y para el STAI, el GAD-7 y las mediciones de depresión y estrés. Se efectuaron dos comparaciones preestablecidas: escitalopram y EA respecto de placebo, y escitalopram respecto de EA.

## Resultados

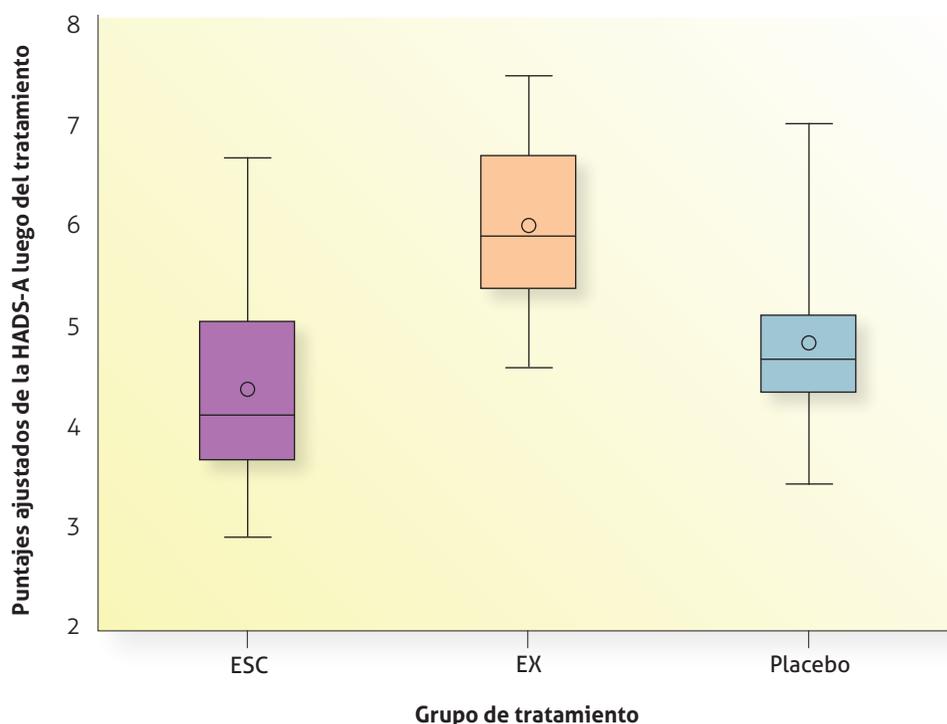
Para 86 de los 128 participantes (67%) se dispuso de datos al año de seguimiento. Los pacientes que completaron el seguimiento se distribuyeron de manera homogénea entre los grupos: 35 en el grupo de EA (67%), 35 en el grupo de escitalopram (66%) y 16 en el grupo placebo (70%) completaron el seguimiento al año ( $p = 0.956$ ). Los participantes que no completaron el seguimiento fueron, por lo general, mujeres (46% respecto de 27%,  $p = 0.044$ ) y con mayor frecuencia tuvieron diagnóstico de trastorno de ansiedad al inicio (38% respecto de 20%,  $p = 0.058$ ).

Veinte pacientes (24%) refirieron haber usado fármacos ansiolíticos durante el año de seguimiento (14 usaron escitalopram, 2 utilizaron bupropión y 3 usaron fluoxetina, buspirona, alprazolam y clonazepam), incluidos 13 (37%) individuos en el grupo de escitalopram, 6 (17%) en el grupo de EA y un paciente (6%) en el grupo placebo ( $\chi^2 = 6.90$ ,  $p = 0.032$ ). Tres participantes recibieron psicoterapia (2 en el grupo de EA y 1 en el grupo de escitalopram).

El *Godin Questionnaire* mostró participación en 2.9 episodios de actividad física moderada a intensa por semana, equivalente a una mediana de 63 minutos por semana (rango intercuartílico [RIC]: 0 a 150), con niveles

de 100 minutos por semana (RIC: 30 a 180) en el grupo de EA, 60 minutos por semana (RIC: 0 a 110) en el grupo de escitalopram, y 30 minutos por semana (RIC: 0 a 100) en el grupo placebo. Las intervenciones activas tendieron a asociarse con niveles más altos de actividad física, respecto de placebo ( $p = 0.087$ ); los participantes asignados a EA refirieron niveles más elevados de actividad física al año, en comparación con los sujetos del grupo placebo ( $p = 0.039$ ); la misma tendencia, aunque sin significación estadística, se observó entre los participantes asignados a tratamiento con escitalopram ( $p = 0.143$ ).

Los pacientes que recibieron tratamiento con escitalopram presentaron menos ansiedad en la HADS-A, en comparación con los grupos de EA y placebo. El puntaje promedio en la HADS-A en el grupo de escitalopram fue de 4.5, en comparación con 5.6 en el grupo de EA y de 5.2 puntos en el grupo placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento activo y el grupo placebo ( $p = 0.628$ ), aunque los puntajes fueron más bajos en el grupo de escitalopram respecto del grupo de EA ( $p = 0.006$ ; Figura 1). Debido a que los pacientes asignados a tratamiento con escitalopram recibieron, con mayor frecuencia, escitalopram u otros ansiolíticos después de completadas las 12 semanas de intervención, se realizó un nuevo análisis con la exclusión de los sujetos que recibieron tratamiento durante el año de seguimiento. Se observó que los pacientes originalmente asignados a terapia con escitalopram, pero que interrumpieron el tratamiento



**Figura 1.** Comparación de los puntajes de la HADS-A por grupo de tratamiento al año. Los puntajes ajustados de ansiedad en la HADS-A al año mostraron que los pacientes del grupo de escitalopram (ESC) presentaron puntajes reducidos respecto del grupo de ejercicio (EX;  $p = 0.006$ ). Se usaron análisis de regresión múltiple con los puntajes de la HADS-A al año como criterio de valoración, con control según los puntajes de la HADS-A antes del tratamiento, la edad, el sexo, la raza, el diagnóstico basal de trastorno de ansiedad, el antecedente de infarto agudo de miocardio y el grupo de tratamiento, como predictor de interés.

al concluirse las 12 semanas de intervención, siguieron con menor ansiedad, en comparación con los sujetos inicialmente asignados a EA ( $p = 0.052$ ). Los resultados con otros instrumentos de medición fueron, en general, similares a los del análisis principal. Si bien los grupos de tratamientos activos no difirieron del grupo placebo en el STAI ( $p = 0.455$ ), los puntajes en dicha escala fueron más bajos en el grupo de escitalopram que en el grupo de EA ( $p = 0.006$ ) y tendieron a ser más bajos respecto de los del grupo placebo ( $p = 0.083$ ), con valores de 32.8, 36.3 y 37.4, respectivamente.

En el análisis del GAD-7 se observó el mismo patrón, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamientos activos y el grupo control ( $p = 0.446$ ); sin embargo, se comprobaron puntajes más bajos de ansiedad en el grupo de escitalopram, respecto del grupo de EA ( $p = 0.001$ ) y del grupo placebo ( $p = 0.041$ ). Los puntajes promedio del GAD-7 fueron de 2.1, 4.0 y 3.1, respectivamente.

No se encontraron diferencias en la HADS-D entre los grupos de tratamientos activos y placebo ( $p = 0.172$ ), aunque los puntajes fueron más bajos en el grupo de escitalopram respecto del grupo de EA ( $p = 0.004$ ). Los puntajes fueron de 2.8, 4.2 y 4.2, respectivamente. Los pacientes que recibieron escitalopram tuvieron puntajes más bajos en la HADS-D que los del grupo placebo ( $p = 0.021$ ), pero no se observaron diferencias entre los grupos de EA y placebo ( $p = 0.894$ ). No se encontraron diferencias en los puntajes del BDI-II entre los grupos de tratamientos activos y placebo ( $p = 0.645$ ), pero los puntajes fueron más bajos en el grupo de escitalopram respecto del grupo de EA ( $p = 0.004$ ). Los puntajes fue-

ron de 8.2 en el grupo de EA, de 5.4 en el grupo de escitalopram y de 8.4 en el grupo placebo.

No se registraron diferencias en la percepción de estrés entre los grupos de tratamientos activos y el grupo placebo ( $p = 0.250$ ), pero los pacientes asignados a escitalopram tuvieron menor nivel de estrés que aquellos asignados a EA ( $p = 0.002$ ) y a placebo ( $p = 0.026$ ). Los puntajes en la PSS fueron de 16.2, 20.2 y 21.8 en los grupos de escitalopram, EA y placebo, respectivamente.

## Conclusión

La ansiedad es frecuente entre los pacientes con enfermedad coronaria y se asocia con pronóstico desfavorable. Los resultados primarios del estudio UNWIND mostraron que el tratamiento con escitalopram, pero no el EA, reduce de manera significativa los niveles de ansiedad y depresión en individuos con estas características. Al año de seguimiento, los pacientes asignados a escitalopram presentaron puntajes más bajos en la HADS-A respecto de los sujetos asignados a EA ( $p = 0.006$ ) y tuvieron menos depresión, en la HADS-D, respecto de los individuos del grupo de EA. Los participantes asignados a EA informaron niveles más altos de actividad física al año, en comparación con los sujetos del grupo placebo. Sin embargo, a pesar de referirse físicamente más activos, los individuos asignados a EA no tuvieron menos ansiedad o depresión, respecto de los sujetos del grupo control. Por lo tanto, el tratamiento con escitalopram sería seguro y eficaz para la reducción de la ansiedad; si bien la actividad física se asocia con beneficios indudables sobre la salud, no parece ser una intervención eficaz para el tratamiento de la ansiedad en estos enfermos.

# Cocaína rosa o tusi, en la era de las adicciones

La 2C-B, tusi o cocaína rosa es una feniletilamina con efectos alucinógenos, que ha sido clasificada como estimulante, alucinógeno, entactógeno o empatógeno. Los efectos entactógenos se caracterizan como un estado de "mente abierta", con propiedades tales como aumento de la autoconciencia, sensación de "tocarse en el interior", introspección, percepción sensorial elevada y efecto prosocial mejorado.

Esta droga es una de las sustancias psicoactivas más difundida actualmente en Europa, se emplea comúnmente en combinación con otras drogas ilegales, particularmente 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA), y se considera la favorita en el mercado mundial de drogas. Además, se la puede encontrar como adulterante en las tabletas de MDMA, lo que significa que muchas personas la han consumido sin saberlo y, al igual que la MDMA, es un inhibidor del transportador de serotonina y, en menor medida, actúa sobre los transportadores de noradrenalina y dopamina.

Debido a que la utilización "recreativa" de sustancias con perfiles similares **puede inducir reacciones médicas y psiquiátricas muy graves**, se debe tener alta precaución con respecto a cualquier uso terapéutico.

Conceptos generales	Administración	Principales motivos de su uso
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se conoce como cocaína rosa, tusibi, MFT.</li> <li>Compuesto: 2-4-bromo-2,5-dimetoxifeniletanamina (2C-B).</li> <li>Estas sustancias se suelen vender como LSD, pero tienen mayor toxicidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se pueden administrar como: cápsulas, píldoras, polvos, líquidos y tabletas.</li> <li>Si se inhala, su efecto es más rápido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Experimentales o psiconáuticos.</li> <li>Recreativos.</li> <li>Espirituales.</li> <li>¿Terapéuticos?</li> </ul>

Los estudios sobre sus efectos subjetivos sugieren un perfil similar a la ayahuasca y a la *Salvia divinorum* con respecto a la percepción, y comparable a la MDMA en cuanto a los componentes emocional, cognitivo y volitivo.

Efectos
▶ Aumenta la reactividad a los estímulos emocionales negativos.
▶ Disminuye la capacidad de reconocer expresiones de felicidad.
▶ Eleva la emotividad aumentada en el habla.
▶ Euforia y bienestar inducidos.
▶ Cambios en las percepciones.
▶ Ligeros estados alucinógenos.
▶ Acciones simpáticas leves.
▶ Eleva la temperatura y la frecuencia cardíaca.
▶ Produce confusión, inquietud y sed.
Consecuencias
▶ Toxicidad por serotonina.
▶ Síndrome simpaticomimético que puede producir la muerte.

El poder adictivo y la suma de los efectos de esta droga sobre la regulación emocional, junto con la disminución de la ira y los efectos alucinógenos, la hacen atractiva para el consumo ilegal, lo que conlleva a graves problemas para el individuo y la sociedad.

## Bibliografía

González D, Torrens M, Farré M. Acute effects of the novel psychoactive drug 2C-B on emotions. *Biomed Res Int* 2015;643878, 2015.  
Mallaroni P, Mason NL, Vinckenbosch FRJ, Ramae-

kers JG. The use patterns of novel psychedelics: experiential fingerprints of substituted phenethylamines, tryptamines and lysergamides. *Psychopharmacology* 239(6):1783-1796, 2022.

Simão AY, Antunes M, Cabral E, Oliveira P, Rosendo LM, Brinca AT, et al. An update on the implications of new psychoactive substances in public health. *Int J Environ Res Public Health* 19(8):4869, 2022.



Investigación+Documentación S.A.  
i+d@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos del fascículo han sido seleccionados por el Laboratorio Roemmers. El Departamento Editorial de I+D realizó la supervisión científica, la aplicación y adecuación de imágenes y el diseño de esta versión impresa. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Roemmers de toda responsabilidad al respecto. Impreso en la República Argentina, julio de 2023. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N.º 11723.