



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elías N. Abdala, Miguel Aievato,
Arturo Arrighi, Laura Astarloa,
Michel Battouni, Pablo Bazerque,
Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi,
Rafael Castro del Olmo, Marcelo
Corti, Carlos Crespo, Reinaldo
Chacón, Juan C. Chachques,
Blanca Diez, Bernardo Dosoretz,
Ricardo Druet, Juan Enrique Duhart,
Miguel Falasco, Germán Falke,
Pedro Figueroa Casas †, Juan
Gagliardi, Jorge García Badaracco,
J.G. de la Garza, Estela Giménez,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Rafael Hurtado,
León Jaimovich, Silvia Jovtis †,
Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso,
Néstor P. Marchant, Olindo Martino,
Carlos Mautalén, Pablo Mazure,
José María Méndez Ribas, Alberto
Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,
Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo
Sergio Pasqualini, Santiago
Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo
Pro, María Esther Río de Gómez del
Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez,
Amado Saúl, Elsa Segura,
Fernando Silberman, Artun
Tchoulajman, Norberto Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi,
Máximo Valentinuzzi, Eduardo
Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto
Yunes, Ezio Zufardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece la ley
N° 11723. Los textos que en esta publicación
se editan expresan la opinión de sus firmantes o de
los autores que han redactado los artículos
originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos
Destacados y Temas Maestros son marcas y
procedimientos internacionalmente registrados
por la Sociedad Iberoamericana de Información
Científica. Prohíbe la reproducción total o parcial
por cualquier medio sin previa autorización
por escrito de la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).
Impreso en Neuhaus S.A. Colombres 1065,
Bs. As. Argentina.


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Salud Mental

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Honoraria
Amelia Musacchio de Zan

Dirección Científica
Alberto Monchablón Espinoza

Coordinación Científica
Daniela Bordalejo

Comité de Expertos

(en actualización)

Elías Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, Helena Calil, José Eduardo Carreño Rendueles, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Eduardo Cuenca Fernández, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, Jorge García Badaracco, José Giner, Leonardo Gojman, Isaac Guz, Teresinha Fatima Hassan, Deitos, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Mariétán, Andrea Márquez López Mato, Miguel Márquez, Miguel Angel Materazzi, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alberto Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva, Jaime Smolovich, Carol Sonnenreich, Manuel Suárez Richards, Rafael Torres, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik.

Fuentes Científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina
Acta Psychiatrica Scandinavica
Actas Españolas de Psiquiatría
Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría
y Ciencias Afines
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
Alcmeon
American Journal of Medicine
American Journal of Psychiatry
American Journal on Mental Retardation (AJMR)
Annals of Internal Medicine
Archives of General Psychiatry
Archives of Internal Medicine
Archives of Neurology
Australian and New Zealand Journal of
Psychiatry
British Journal of Psychiatry
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Psychiatry
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Neuropharmacology
Clinical Psychology
Clinical Psychology: Science and Practice
Current Opinion in Neurobiology
Current Opinion in Psychiatry
Depression and Anxiety
Drugs
European Archives of Psychiatry and Clinical
Neuroscience
European Neuropsychopharmacology
General Hospital Psychiatry
German Journal of Psychiatry
International Clinical Psychopharmacology
International Journal of Psychoanalysis
International Psychogeriatrics
Jornal Brasileiro de Psiquiatría
Journal of Anxiety Disorders
Journal of Child and Adolescent
Psychopharmacology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Clinical Psychopharmacology
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology
Journal of Internal Medicine
Journal of Nervous and Mental Disease
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Journal of Neuropsychiatry and Clinical
Neurosciences
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of Psychopharmacology
Journal of Sex Research
Journal of Studies on Alcohol
Journal of the American Academy of Child and
Adolescent Psychiatry
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the European College of
Neuropsychopharmacology
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Neurology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Psiquis
Psychiatric Annals
Psychiatric Bulletin
Psychiatric Rehabilitation Journal
Psychiatry
Psychiatry Research-Neuroimaging
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
Psychology and Psychotherapy-Theory Research
and Practice
Psychosomatics
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Clínica Psicológica
Revista de la Asociación Española de
Neuropsiquiatría
Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana
Salud(i)Ciencia – SIIC
Schizophrenia Bulletin
Science & Medicine
Scientific American
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo
Trends in Neurosciences (TINS)
World Psychiatry

Artículos distinguidos

(<http://www.sicisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Disfunciones Ejecutivas en Adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad



Roberto Rodríguez-Jiménez, Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Responsable clínico del programa de Patología Dual, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat053/09313002a.htm



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has traditionally been considered as a childhood disorder, with symptoms that remitted in adulthood. Nevertheless, longitudinal studies have shown the persistence of the symptoms in adulthood in a high percentage of cases (between 30%-60%). Similarly, cognitive dysfunctions described in children with ADHD have also been observed in adults with ADHD. Thus, the main executive dysfunctions found in adult patients mimic those found in children with ADHD: disturbances in response inhibition, in planning abilities, difficulties in cognitive flexibility and verbal fluency, as also in working memory. Given the relationship between these and at least part of the symptoms observed in ADHD (such as difficulties in organising and planning tasks, inefficient working habits, difficulties in impulsivity control, or academic or work problems) it seems especially important to increase the knowledge of those executive dysfunctions in adults with ADHD.

Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) fue considerado un trastorno típico de la infancia, cuya sintomatología remitía al llegar a la edad adulta. Sin embargo, los estudios longitudinales realizados demostraron la persistencia de los síntomas en la edad adulta en un porcentaje elevado de casos (entre 30%-60%). De manera análoga, las disfunciones cognitivas descritas en los niños con TDAH se han encontrado en los pacientes adultos con TDAH. Así, las principales disfunciones ejecutivas encontradas en los pacientes adultos son similares a las encontradas en niños con TDAH: alteración en la respuesta de inhibición, en la capacidad de planificación, dificultades en flexibilidad cognitiva y fluidez verbal y dificultades en memoria de trabajo. Dado que estas alteraciones en las funciones ejecutivas se relacionan con, al menos, parte de la sintomatología que se observa en los adultos con TDAH (como dificultades en la organización y planificación de tareas, hábitos de trabajo ineficientes, dificultades en el control de la impulsividad o problemas académicos y laborales), será de especial importancia aumentar el conocimiento de dichas disfunciones ejecutivas en los pacientes adultos con este trastorno.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se inicia en la infancia y comprende, por un lado, síntomas relacionados con dificultades en el mantenimiento de la atención y, por el otro, síntomas de hiperactividad, de impulsividad o de ambas, a niveles considerados inapropiados en relación con lo esperado en función de la edad del sujeto (DSM-IV-TR). Su prevalencia estimada en la población infantil varía entre 2%-7%,¹⁻⁴ situándolo como el trastorno psiquiátrico más frecuente en la infancia. Los estudios longitudinales realizados hasta el momento han puesto de manifiesto la persistencia de los síntomas en la edad adulta en un porcentaje elevado de los casos (entre el 30%-60%).⁵⁻⁷ De esto se deriva una prevalencia del TDAH en la edad adulta de entre 1% y 5% de la población general, este hecho fue confirmado por algunos estudios epidemiológicos.^{3,8-14}

A pesar de su elevada prevalencia en adultos y de sus consecuencias en la vida diaria de quienes lo padecen, desde meras dificultades de organización diaria, hasta problemas para el mantenimiento de la actividad laboral, relaciones de pareja, conducción peligrosa, problemas académicos o laborales,^{11,15,16} se han realizado escasos estudios, en comparación con los llevados a cabo en la población infantil. Las dificultades diagnósticas en la edad adulta (por ejemplo, la necesidad de establecer un diagnóstico retrospectivo) y el hecho de que hasta fechas recientes se mantuviera la idea de que el TDAH dejaba de padecerse una vez que se llegaba al final de la adolescencia han contribuido a este hecho.

En relación con la fisiopatología del TDAH, la mayor parte de los estudios se han realizado en población infantil, habiéndose descrito un patrón de alteración fronto-estriada, que implica estructuras fundamentales en funciones ejecutivas, control de la impulsividad, procesos atencionales y búsqueda de recompensa.¹⁷⁻²⁹ Este trastorno ha sido menos estudiado en adultos, aunque diferentes trabajos revelan que tanto los niños como los adultos comparten un patrón de rasgos similares, tanto a nivel de sintomatología clínica, comorbilidad, déficit neuropsicológicos y dificultades de la vida diaria.^{4,28,30-41}

Participaron en la investigación: Guillermo Ponce, Isabel Martínez-Gras, Gabriel Rubio, Miguel Ángel Jiménez-Arriero, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; Ana Isabel Cubillo, King's College, Londres, Reino Unido

Patrocinio: Financiado por el Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, y por la Fundación Alicia Koplowitz.

El objetivo del presente trabajo es la revisión de la literatura existente en relación con disfunciones ejecutivas en los adultos con TDAH.

Desarrollo

Alteraciones neuropsicológicas en el TDAH

Las bases neurobiológicas del TDAH no están totalmente esclarecidas.⁴² Pese al énfasis inicial en los déficit atencionales como el componente esencial del trastorno, más recientemente los déficit observados en las funciones ejecutivas se han convertido en el foco de estudio como posible eje en torno del cual se organizan los síntomas observados en el TDAH,⁴³ dada la similitud entre los déficit neuropsicológicos en niños con TDAH y pacientes con daño frontal adquirido.⁴⁴⁻⁴⁷

Las funciones ejecutivas son consideradas procesos cognitivos superiores que se encargan de optimizar y esquematizar otros procesos cognitivos de menor rango para su adecuado desempeño, lo que permite de este modo el organizar la conducta dirigida a metas, detectar errores en ellas y su modificación en función de la información recibida respecto de dicha conducta.^{48,49} Para estos procesos la inhibición de respuesta representa un componente fundamental,^{46,50-53} integrante de las funciones ejecutivas,^{46,54} y cuya adquisición se realiza de manera progresiva con la edad,^{55,56} dando este hecho una explicación del elevado porcentaje de casos de TDAH en los que se observa una disminución de los síntomas de impulsividad e hiperactividad al llegar a la vida adulta (aunque no su completa desaparición).

Abordajes teóricos

Varias explicaciones tratan de abordar las posibles causas del TDAH. De acuerdo con Barkley,^{46,52} las alteraciones en los procesos inhibitorios podrían ser consideradas como el déficit central en el TDAH, del cual emergerían los síntomas y déficit cognitivos puestos de manifiesto en estos sujetos. Tres tipos de inhibición son el foco principal de los estudios que toman como base esta teoría: inhibición de la respuesta prepotente (evaluado habitualmente a través de la tarea *go/no go*), inhibición de la respuesta una vez iniciada la misma (tarea de *stop*) e inhibición de la interferencia (tarea *stroop*).

Adicionalmente, se ha propuesto la existencia de una posible doble vía causal por la cual se observarían los síntomas de TDAH: una de ellas implica una disfunción inhibitoria, similar a la explicación aportada por Barkley, mientras que la segunda considera el TDAH como un posible producto de la alteración en el sistema motivacional, quedando caracterizado por una aversión en la demora.⁵⁷ La primera de estas posibles vías implica alteraciones en el córtex prefrontal y los circuitos que conectan esta área con los ganglios basales y el estriado, mientras que el segundo implicaría alteraciones en el sistema de recompensa, especialmente en circuitos ventraestriales (incluyendo el núcleo accumbens).

Los estudios neuropsicológicos en niños con TDAH revelan déficit en tareas de planificación, como son la *Torre de Londres*,^{58,59} la *Torre de Hanoi*,^{60,61} o los *laberintos de Porteus*.⁶¹ Consistente con los resultados que muestran dificultades en funciones ejecutivas son los déficit observados durante la realización de tareas de vigilancia como el *continuous performance test* (CPT), en el que los niños con TDAH comenten un mayor número de errores de omisión (indicador de peor función atencional), así como de errores de comisión (indicador de peor capacidad inhibitoria) que en controles sanos.^{61,62} En la misma línea apuntan los déficit manifestados en el mantenimiento de estrategias y planificación medidas con el *Wisconsin Card Sorting Test*

(WCST),^{63,64} en pruebas de fluidez verbal como el FAS,⁶⁵ y la alteración en la percepción del tiempo con aversión a la espera.⁶⁶ Dificultades en la memoria de trabajo también han sido observadas en diversos estudios,^{4,61,63} así como en la inhibición de la respuesta evaluada a través de la tarea de señal de *stop*,^{50,67,70} y en la inhibición de la interferencia en la tarea *stroop*,^{59,61,71,74} así como en tareas de estimación temporal.⁷⁵

Disfunciones ejecutivas en adultos con TDAH

El número de publicaciones sobre déficit neuropsicológicos en adultos con TDAH es mucho menor que los estudios en población infantil. Las investigaciones de funciones ejecutivas en los adultos con TDAH se podrían dividir en:^{59,63} estudios que evalúan la respuesta de inhibición; los que evalúan los déficit en memoria de trabajo y aquellos cuyo foco es la flexibilidad cognitiva, la capacidad de planificación y la fluidez verbal.

Respuesta de inhibición. Como ya se comentó, la respuesta de inhibición puede dividirse en tres elementos: inhibición de la respuesta en marcha, inhibición de la respuesta prepotente e inhibición de la interferencia. Los dos primeros se evalúan de manera habitual a través de las tareas de la señal de *stop* y *go/no go*, a pesar de que existen diferencias entre ambas, y que implican áreas cerebrales diferentes,⁷⁶ y la inhibición de la interferencia con la tarea de *stroop*. Otras pruebas utilizadas para medir la respuesta de inhibición son el CPT, las tareas de *priming* negativo, y la tarea de orientación visual de Posner.

En la tarea de la *señal de stop*,⁷⁷ al sujeto se le presenta una tarea principal en la que se requiere una respuesta, y una señal esporádica e impredecible, ante la cual debe inhibir la respuesta a la tarea principal. De esta tarea se obtiene uno de los parámetros más robustos a la hora de evaluar la capacidad de inhibición de respuesta: el tiempo de respuesta a la señal de *stop* (*Stop Signal Reaction Time* [SSRT]). Este índice es considerado como una medida de inhibición de respuesta, puesto que representa el tiempo que el sujeto necesita para evitar dar la respuesta que ya se encuentra en marcha, una vez que la señal para hacerlo ha sido presentada. Cuanto más afectados se encuentren los procesos de inhibición, mayor el SSRT; es decir que para que el sujeto sea capaz de inhibir una respuesta que se encuentra en marcha, debe pasar un tiempo muy corto entre el estímulo que dispara la respuesta y el que informa que debe inhibirla.

En relación con controles sanos se han encontrado diferencias significativas en SSRT en sujetos adultos con TDAH, que muestran una inhibición de respuesta más lenta y mayor variabilidad en sus tiempos de reacción.⁷⁸⁻⁸⁰ Otros estudios han señalado la existencia de una relación entre el grado de alteración en los procesos inhibitorios y el número de síntomas, apoyando de esta manera la teoría de Barkley sobre las dificultades en estos procesos inhibitorios como el núcleo principal del trastorno.⁸¹ Diferentes estudios han mostrado mediante la tarea de la señal de *stop*, la diferenciación entre sujetos con TDAH y controles sanos, tanto en estudios con niños,^{61,70,80} como con adultos.^{79,82,83} Algunos trabajos con potenciales evocados (N1, N2 y P300) durante la realización de la tarea de la señal de *stop* han corroborado estos hallazgos.^{49,84-86}

Otras tareas que también miden la respuesta de inhibición son la tarea *go/no go* y la *tarea de cambio*. En la primera, los sujetos deben dar una respuesta determinada al estímulo diana, ignorando estímulos distractores, los cuales, en el siguiente bloque de ensayo, serán los estímulos diana, mientras que los que previamente eran diana pasan a ser

distractores. Los pacientes adultos con TDAH muestran una tendencia a un tiempo de respuesta mayor, al mismo tiempo que existen hallazgos que apoyan alteraciones en los procesos atencionales, con más omisiones a la señal de *go* pero no diferencias en la respuesta a la señal de *no go*.⁸⁷

La tarea de cambio (*switch task*) es parecida a la tarea de la señal de *stop*, con la diferencia de que cuando se presenta la señal esporádica e impredecible, los sujetos deben no sólo evitar dar la respuesta, sino reemplazarla por otra respuesta diferente. Esto implica una forma más compleja de detención de la respuesta, inhibición de carácter más cognitivo y no puramente motor o de la respuesta prepotente; en adultos con TDAH se encontró un tiempo de respuesta mayor a la señal de cambio.⁸⁶

La tarea *stroop*⁸⁸ evalúa la inhibición de la interferencia. En la versión más ampliamente utilizada, el sujeto debe leer una lista de palabras, después nombrar una lista de colores, para posteriormente nombrar el color en el que se encuentran escritas las palabras. En este caso, la información que realiza interferencia con la tarea es el contenido semántico de la palabra, que se refiere a un color diferente de aquel en el que está escrita. En el caso de las dos primeras tareas, se realiza la evaluación de una respuesta sumamente automatizada, como es la lectura, respuesta que interfiere en la tercera tarea, en la que el sujeto debe inhibir la información semántica para centrarse en los rasgos físicos (color de la tinta) de la palabra que tiene ante sí. De este modo, se evalúa la capacidad de inhibición de la interferencia cognitiva, en este caso, consistente en la capacidad de inhibir una respuesta sobreaprendida en beneficio de otra menos usual.⁸⁹ En el caso de los adultos con TDAH, se han encontrado diferencias en la interferencia.⁹⁰ Si bien estas diferencias son esperables teóricamente, a nivel práctico el efecto es mucho menor que el esperado,¹ aunque algunos autores señalan que se podría deber a diferencias discriminatorias en el subtest *color*,¹ o bien a otras variables de confusión como menor atención selectiva al color en que está escrito la palabra; insuficiente inhibición de la tendencia a la lectura; mayor tiempo de reacción en la lectura de las palabras o en la denominación de colores.

Marchetta y col.⁹¹ obtuvieron el mismo patrón de resultados con sujetos con TDAH y otros trastornos comórbidos, y los sujetos con TDAH no diagnosticados, mostrando un tiempo significativamente mayor a la hora de leer las tarjetas de color y palabras, lo cual puede ser interpretado como una velocidad de procesamiento más lenta que la exhibida por los controles, y sin diferencias entre los grupos en la puntuación de interferencia. Resultados similares se encuentran en el metanálisis realizado por Boonstra y col.,⁴³ donde la puntuación de interferencia muestra un tamaño del efecto importante ($d = 0.89$) pero pierde significación tras controlar la puntuación obtenida en la tarjeta de Color. La importancia del control de la puntuación obtenida en el subtest de Interferencia en función de la obtenida en los subtests de Color y Palabras ha sido señalada tanto en niños como en adultos.^{43,73}

Dados por lo tanto los resultados de los estudios, parece crucial el controlar esta última puntuación en función de las obtenidas en las condiciones Color y Palabras, puesto que parece moderar los resultados obtenidos en la condición de Interferencia, y no todos los estudios lo hacen, aspecto éste a tener en cuenta. Otro problema a la hora de analizar los resultados de dicha tarea es la elevada comorbilidad con trastornos de lectura que existe en el TDAH. De ahí que en muchos estudios más recientes se haya sustituido la versión previamente descrita de la tarea *stroop* por la tarea *Simon* o *stroop* motora, de manera que se controla dicho aspecto,

con resultados consistentes que revelan problemas de inhibición cognitiva en niños con TDAH.⁷⁶

Diferentes versiones del *Continuous Performance Test* (CPT)⁹² han sido desarrolladas.⁹³⁻⁹⁶ En la versión X-CPT el sujeto debe responder en cada ocasión que aparece la letra X, inhibiendo cualquier otro tipo de respuesta ante otras letras. En otra de las versiones, una de las más utilizadas, los sujetos reciben la instrucción de responder tan rápidamente como puedan a la letra A, pero sólo en el caso de que aparezca precedida de la letra X. Como variables principales se consideran los errores de omisión (interpretados como índices de inatención), los errores de comisión (considerados índices de impulsividad y capacidad inhibitoria), y el tiempo de reacción.⁹⁷ En los estudios con niños con TDAH se ha encontrado un mayor número de errores de omisión y comisión que en sujetos controles, resultados que son corroborados en adultos con TDAH,⁹⁸⁻¹⁰¹ así como a través de estudios metanalíticos.^{43,90} Al igual que en otras tareas, la mayor variabilidad individual en los Tiempos de Reacción es un hallazgo habitual, que es interpretado como una fluctuación de la velocidad de procesamiento durante la realización de la tarea.¹⁰²

Otra tipo de tareas que evalúan capacidad inhibitoria de carácter más cognitivo son las tareas de *priming* negativo, en las que el sujeto recibe la instrucción de no prestar atención a un estímulo determinado durante una secuencia de ensayos, para posteriormente recibir la instrucción contraria, debiendo dar respuesta ante la presencia de aquellos estímulos que previamente debía ignorar. Habitualmente se observa un incremento del tiempo de respuesta, que se interpreta como la consecuencia del mantenimiento de la respuesta de inhibición de dicho estímulo a pesar de la instrucción recibida. En adultos con TDAH se observa que dicho efecto es menor o desaparece,¹⁰⁰ y se lo interpreta como una consecuencia de las dificultades de inhibición de estos sujetos.

En el test de orientación visual de Posner,¹⁰³ el sujeto debe responder ante la aparición de un asterisco, el cual puede hacerlo en cualquiera de las dos mitades en las que está dividida la pantalla, cada una de ellas conteniendo un cuadrado dentro del cual se presenta dicho asterisco. El asterisco se presenta en cada lado en la mitad de los ensayos. En todos los ensayos, antes de cada presentación, aparece una clave (un segundo cuadrado dentro de los ya visibles en la pantalla), que en ocasiones (67%) coincide con aquel en el que aparece posteriormente el asterisco, y en otras no. Estudios que compararon adultos con TDAH frente a controles sanos encontraron que los sujetos con TDAH realizan un mayor número de errores por respuestas impulsivas, es decir que emiten la respuesta tras la presentación de la clave pero antes de la presentación del asterisco.⁹⁹

Memoria de trabajo. Diversos estudios han llamado la atención sobre las dificultades que los pacientes con TDAH experimentan en la memoria de trabajo.¹⁰⁴ Esta es definida como la capacidad de mantener una serie de elementos en la memoria a corto plazo (independientemente de su modalidad: verbal, visual, espacial), realizar una serie de operaciones con ellos, para, finalmente, emitir una respuesta. En ocasiones, se ha planteado la controversia de si estas alteraciones de memoria observadas son secundarias a los problemas de atención que experimentan, dado que es un requisito necesario para la adquisición de material y su posterior retención en la memoria, o pueden ser consideradas parte esencial del trastorno.¹⁰⁵

A través del test de dígitos de la *Weschler Adult Intelligence Scale-III* (WAIS-III),¹⁰⁶ se ha puesto de manifiesto una discreta

mejor ejecución en los sujetos sanos frente a pacientes adultos con TDAH en la puntuación obtenida en «dígitos en sentido inverso»,⁴³ si bien se señala al mismo tiempo la necesidad de corrección en función de la puntuación obtenida en «dígitos directos». Esto podría considerarse un indicador de la existencia de dificultades en la amplitud de la memoria de trabajo.

Otra tarea ampliamente utilizada para la evaluación de la amplitud de la memoria de trabajo es la tarea *n-back*, que también permite la evaluación de la capacidad de vigilancia y el procesamiento de información.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Es una tarea computarizada en la que se presentan al sujeto letras de manera serial, con una presentación y un intervalo estímulo variable. El estímulo clave en este caso es variable, puesto que es cualquier letra idéntica a una determinada en función del ensayo en el que se encuentre el sujeto. Así, en «1 back», el sujeto debe responder ante cualquier letra idéntica a la anterior, en «2 back» a cualquier letra idéntica a la que la ha precedido dos ensayos antes, y así sucesivamente. Valera y col.¹⁰⁷ encontraron cómo al emplear conjuntamente esta tarea con técnicas de imagen cerebral en la evaluación de sujetos con TDAH, se aprecia que, a pesar de no haber diferencias significativas en el rendimiento en la tarea, se observa una disminución en la activación del córtex cerebral derecho, así como del occipital inferior izquierdo y regiones cerebelosas, en comparación con poblaciones normales.

También se han descrito dificultades en la *memoria de trabajo espacial*. En una de las tareas más empleadas para su evaluación, se presentan al sujeto una serie de cubos que el examinador toca en un orden concreto, que el sujeto debe recordar, y devolver en el mismo orden o en orden inverso (de manera análoga a la tarea de dígitos del WAIS), obteniendo así una puntuación de su amplitud de memoria espacial. En los sujetos adultos con TDAH se encontró que cometen más errores en la realización de la tarea,¹¹⁰ y que además la puntuación obtenida en esta tarea correlaciona con los informes que proporcionan sobre el grado en el que experimentan síntomas de TDAH.¹¹¹

Déficit en tareas de flexibilidad cognitiva, capacidad de planificación, fluidez verbal. El *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*¹¹² es una de las tareas más empleadas para la evaluación de la flexibilidad cognitiva y capacidad de planificación. La tarea consiste en la presentación al sujeto de cuatro tarjetas (estímulos clave), que contienen un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules. El sujeto debe clasificar las tarjetas que el examinador le va entregando en función de tres posibles criterios (color, forma o número), criterios que son modificados a medida que avanza la prueba en función de los aciertos en la respuesta del sujeto. Sin embargo, el sujeto debe ser capaz de encontrar el nuevo criterio organizador gracias al *feedback* del examinador («sí» o «no» en función de que la tarjeta esté bien o mal colocada de acuerdo con el criterio vigente en ese momento).

En niños con TDAH se ha observado una peor ejecución que en controles de su edad,^{63,64} si bien las diferencias encontradas en los metanálisis son pequeñas.⁶¹ Este resultado es similar al encontrado en adultos con TDAH, quienes también muestran una peor ejecución de la tarea, con un mayor número de errores perseverativos en comparación con controles sanos, además de un incremento de dichos errores a mayor número de síntomas de TDAH.⁸¹ Aun así, no todos los estudios arrojan resultados consistentes respecto del déficit en la ejecución de esta tarea por parte de esta población.^{90,101}

En tareas de planificación como la *Torre de Hanoi*,¹¹³ o su variante la *Torre de Londres*, el sujeto debe, a partir de una

serie de elementos (discos o bolas) entregadas al sujeto en una posición, ser capaz de colocarlas en otra posición diferente, teniendo en consideración una serie de restricciones, y realizar la tarea en el menor número de movimientos posibles. En ambas variantes se encontraron diferencias entre sujetos adultos con TDAH y controles.^{14,82,87}

A través del *Trail Making Test (TMT)*¹¹⁴ se evalúa la coordinación visomotriz, la velocidad de procesamiento y la atención dividida, la inhibición de la respuesta preponderante en ese momento y la alternancia de respuestas. La parte A consiste en una tarea en la que el sujeto debe unir correlativamente mediante un trazo los números que se encuentran dentro de círculos; mientras que en la parte B dentro de los círculos hay tanto números como letras, que debe unir de manera alternante, en orden ascendente los números y alfabéticamente las letras. De esta manera, se debe realizar la inhibición sucesiva de dos secuencias de respuesta muy automatizadas, lo que implica capacidad de inhibición de respuestas y flexibilidad cognitiva. Para la evaluación de este último componente ejecutivo se resta al tiempo empleado en la parte B el utilizado en la parte A. En adultos con TDAH se encontraron mayores tiempos de realización en ambas partes, aunque de manera más consistente en la B, que en controles sanos.^{43,82} En algunos trabajos se han obtenido resultados que señalan la existencia de déficit claros en las funciones ejecutivas evaluadas mediante esta prueba;⁷⁹ así como señalan la existencia de subtipos de pacientes con TDAH que difieren en la ejecución.¹¹⁵ Aunque en la realización de la parte B hay un mayor componente de funciones ejecutivas, se ha señalado una posible mayor sensibilidad de la parte A para diferenciar pacientes con TDAH de los controles sanos,⁹⁰ aunque también existen estudios que no encuentran diferencias, es posible que los resultados obtenidos por los adultos con TDAH puedan encontrarse dentro de los valores considerados normales para la población de referencia.¹⁰¹

Otras pruebas que evalúan control atencional y flexibilidad mental son los test de fluidez verbal. En éstos se pide al sujeto la generación de palabras en función de una clave fonológica (palabras que comienzan por una letra determinada) o semántica (que pertenecen a una categoría concreta). La necesidad de mantener las normas de la tarea (no repetir palabra, no permite variantes flexivas de una palabra ya dicha, cambio en la categoría que es requerida) permite evaluar la capacidad de flexibilidad cognitiva.

Un ejemplo es el test de fluidez verbal *Controlled Word Association Test*,¹¹⁶ en el que en adultos con TDAH se observó una tendencia a una menor puntuación total,⁸¹ un menor número de palabras que los controles sanos,⁴³ y una clara fiabilidad y sensibilidad a la hora de diferenciar sujetos adultos con TDAH de los controles en ambas partes.⁹⁰ A pesar de ello, también existen resultados contradictorios.¹⁰¹

Disfunción ejecutiva y neuroimágenes en adultos con TDAH

Al igual que los estudios sobre función cognitiva, los estudios de neuroimágenes son menos numerosos en adultos con TDAH que en niños. Existe un conocimiento escaso acerca del funcionamiento cerebral de los niños con TDAH en los que persisten síntomas en la edad adulta. Los hallazgos en neuropsicología y neuroimágenes aportan pruebas acerca del incremento del control inhibitorio con la edad, apareciendo una activación progresivamente menos difusa que afecta circuitos fronto-estriados-talámicos y fronto-tálamo-cerebelosos.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Dichos circuitos mostraron un funcionamiento alterado en estudios de neuroimágenes funcionales en la población infantil con TDAH (véanse referencias 120 y 121 para una revisión exhaustiva).

En estudios estructurales se observó una reducción del volumen del córtex orbitofrontal derecho,²⁰ disminución a nivel general del tamaño del neocórtex, y específicamente de los lóbulos frontales –bilateralmente–, y del córtex dorsolateral y del cíngulo anterior en el hemisferio derecho, al mismo tiempo que un mayor tamaño del núcleo accumbens.¹²² El mismo grupo encontró alteraciones estructurales en las fibras que realizan las conexiones entre las áreas mencionadas, implicando de esta manera una posible alteración no sólo en el tamaño o la funcionalidad de ciertas regiones cerebrales, sino que la adecuada conectividad entre ellas puede contribuir a las alteraciones observadas en el TDAH.^{123,124}

Las neuroimágenes funcionales han supuesto un gran avance en el estudio de las funciones cognitivas, de las áreas cerebrales implicadas y de su posible disfunción. En relación con el TDAH se ha descrito una hipofuncionalidad de áreas prefrontales y estriadas durante la realización de tareas de memoria de trabajo y de inhibición de la interferencia.^{21,26,107,125-128} También se publicaron estudios que muestran la mejora en la funcionalidad de estas áreas tras la administración de determinados tratamientos, que se han mostrado efectivos en cuanto a la mejoría de los síntomas clínicos.^{129,130}

En algunos estudios se halló una activación incrementada en estas áreas cerebrales durante la realización de algunas tareas cognitivas. Este hecho se ha interpretado como una menor eficiencia de las redes neurales implicadas en el adecuado funcionamiento de las funciones ejecutivas.¹³¹

Finalmente, otros trabajos encontraron una disociación de la respuesta neural ante la recompensa, presentando una hipoactivación en áreas relacionadas con la anticipación de recompensa, que no aparece en el momento de su obtención.¹³² Este aspecto tendría relación con las alteraciones observadas tanto en niños como en adultos, en los que se observa a nivel clínico la necesidad de mayores recompensas y más frecuentes para conseguir la modificación

de las conductas disfuncionales. Además, este hallazgo ha sido puesto en relación con el factor de riesgo que supone el TDAH en la infancia para la aparición de conductas adictivas o determinados trastornos de personalidad en la edad adulta, donde es sabido que los sistemas neurales de recompensa se encuentran afectados.^{11,133-136}

Conclusiones

Aunque clásicamente se consideraba el TDAH un trastorno típico de la infancia que remitía en la edad adulta, actualmente está fuera de todo cuestionamiento que en una elevada proporción de pacientes, el trastorno se mantiene en la edad adulta, aunque con una posible atenuación de los síntomas.

El hecho de haber considerado el TDAH como un trastorno de la infancia se tradujo en menor investigación sobre las disfunciones cognitivas en los pacientes adultos con TDAH, siendo el interés en este campo relativamente reciente. Las principales disfunciones ejecutivas encontradas en adultos con TDAH son similares a las encontradas en niños con dicho trastorno: alteración en la respuesta de inhibición, en la capacidad de planificación, dificultades en la flexibilidad cognitiva y la fluidez verbal y dificultades en la memoria de trabajo. La mayor parte de los estudios publicados, así como los diferentes metanálisis, señalan diferencias en el funcionamiento ejecutivo entre los adultos con TDAH y los controles.^{43,90}

Dado que las alteraciones en las funciones ejecutivas se relacionan con, al menos, parte de la sintomatología que se observa en el adulto con TDAH (como dificultades en la organización y planificación de tareas, hábitos de trabajo ineficientes, dificultades en el control de la impulsividad o problemas académicos y laborales), será de especial importancia aumentar el conocimiento de dichas disfunciones ejecutivas en los adultos con TDAH, así como de sus bases neurobiológicas, para permitir el desarrollo de estrategias terapéuticas psicofarmacológicas y conductuales adecuadas.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 18/12/2008 - Aprobación: 7/4/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

Bibliografía

- Corbett B, Stanczak D. Neuropsychological performance of adults evidencing attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology* 14(4):373-87, 1999.
- Toone B. Attention deficit hyperactivity disorder in adulthood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:523-5, 2004.
- Barkley R. Development course, adult outcome, and clinic-referred ADHD adults. In: Barkley R, editor. *Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. 2nd ed. New York: Guilford; pp. 186-224, 1998.
- Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3(8):617-28, 2002.
- Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up: I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 42:937-49, 1985.
- Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M. Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1213-26, 1996.
- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 24:211-20, 1985.
- Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 9(2):384-91, 2005.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163(4):716-23, 2006.
- Kooij JJ, Buitelaar JK, Van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiomont PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 35(6):817-27, 2005.
- Weiss M, Murray C. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CMAJ* 168(6):715-22, 2003.
- Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 20(4):386-92, 2007.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 164(6):942-8, 2007.
- Riccio CA, Wolfe ME, Romine C, Davis B, Sullivan JR. The Tower of London and neuropsychological assessment of ADHD in adults. *Arch Clin Neuropsychol* 19(5):661-71, 2004.
- Newton-Howes G. What happens when children with attention deficit/hyperactivity disorder grow up? *J R Soc Med* 97(11):531-5, 2004.
- Jiménez-Arriero M, Rodríguez-Jiménez J, Vidal de la Fuente J, Ponce Alfaro G. El TDAH: evolución a la edad adulta. *Rev Esp Pediatr* 61(6):405-500, 2005.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288(14):1740, 2002.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57(11):1263-72, 2005.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Prevalencia Elevada de Síndrome Metabólico en Pacientes con Trastorno Bipolar

García Portilla M, Saiz P, Bobes J y colaboradores

University of Oviedo, Oviedo, España

[The Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Bipolar Disorder]

Journal of Affective Disorders 106(1-2):197-201, Feb 2008

El trastorno bipolar se asocia con una mayor prevalencia de síndrome metabólico en comparación con la observada en la población general, situación que debe tenerse en cuenta a la hora de controlar a los pacientes.

El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia de trastornos metabólicos que aumentan el riesgo de diabetes mellitus y de enfermedad cardiovascular. El aumento de la prevalencia de obesidad se asoció con un incremento de la incidencia y la prevalencia de síndrome metabólico, sobre todo en los países occidentales. Esto se verificó en la población de pacientes esquizofrénicos. A pesar de la escasez de información, existe un interés creciente sobre la prevalencia de ese síndrome en los pacientes bipolares.

De acuerdo con lo informado en un estudio, la prevalencia de síndrome metabólico entre los pacientes con trastorno bipolar en los EE.UU. es del 30%, valor levemente superior al hallado en la población general. En otro estudio efectuado en Turquía, esa prevalencia fue 32%, lo cual duplica los valores hallados en la población general de dicho país. Además, se informó una asociación estadísticamente significativa entre el empleo de antipsicóticos atípicos y la aparición de síndrome metabólico. No se pudo comprobar esa asociación al tener en cuenta el uso de estabilizadores del estado de ánimo. El objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con trastorno bipolar incluidos en el estudio *General Health Status in Bipolar Disorders*.

Pacientes y métodos

Participaron 194 pacientes de 18 años o más, españoles y caucásicos, que reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar. Para determinar la presencia de síndrome metabólico se midieron la circunferencia abdominal, el índice de masa corporal y la tensión arterial y se tomaron muestras de sangre. El síndrome metabólico fue definido según los criterios del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), que incluyen la presencia de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), hipertensión arterial y aumento de la glucemia en ayunas. Se evaluó la asociación entre el síndrome metabólico y sus componentes y las variables demográficas y clínicas de los participantes.

Resultados

La media de edad de los participantes fue de 46.56 años; 50.8% eran mujeres. De acuerdo con los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), 46.5%, 16.8%, 11.5% y 11% de los sujetos presentaban remisión, depresión leve o moderada, hipomanía y manía con síntomas psicóticos, respectivamente. En promedio, los pacientes recibían 2.9 medicamentos para el tratamiento del trastorno bipolar. El 59%, 30.1% y 1.6% recibían 1, 2 o 3 estabilizadores del estado de ánimo, respectivamente. El 64.1% estaba en tratamiento con litio. Además, 57%, 8.3% y 0.5% de los pacientes recibían 1, 2 o 3 antipsicóticos, respectivamente, en general, atípicos. En cuanto al tratamiento con antidepresivos, 25%, 3.1% y 0.5% de los pacientes recibían 1, 2 o 3 agentes, respectivamente. La media del índice de masa corporal fue 27.9 kg/m².

La prevalencia general de síndrome metabólico fue 22.4%. El 54%, 36.1%, 38.2%, 20.9% y 12.2% de los pacientes reunieron los criterios de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, nivel bajo de HDLc, hipertensión e hiperglucemia en ayunas, respectivamente. En lo que respecta a la obesidad abdominal y a la disminución del nivel de HDLc, se observó una prevalencia superior en las mujeres. Los pacientes que reunieron los criterios diagnósticos de síndrome metabólico fueron significativamente mayores y presentaron un índice de masa corporal sustancialmente superior en comparación con aquellos que no reunieron tales criterios. Asimismo, el grupo de pacientes con síndrome metabólico presentó un puntaje relacionado con la gravedad de la manía significativamente inferior y tomaba estabilizadores del estado de ánimo en una proporción significativamente superior en comparación con los pacientes sin síndrome metabólico. Por último, la única variable para la cual se halló una asociación significativa con la presencia de síndrome metabólico fue el índice de masa corporal.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la prevalencia de síndrome metabólico fue un 60% superior en comparación con la hallada en la población general española. Estos datos y su combinación con los resultados de estudios anteriores indican que el diagnóstico de trastorno bipolar implica un aumento de la probabilidad de síndrome metabólico. En consecuencia, los médicos deben controlar en forma adecuada los factores de riesgo de síndrome metabólico cuando atienden a pacientes bipolares.

En comparación con lo informado en estudios anteriores efectuados en otros países, la prevalencia de hipertrigliceridemia e hipertensión hallada en el presente estudio fue inferior. En cambio, la prevalencia de obesidad abdominal, bajo nivel de HDLc y aumento de la glucemia en ayunas fue superior. Las diferencias mencionadas se relacionarían con los hábitos nutricionales y el origen étnico de la población estudiada. No obstante, son necesarias más investigaciones al respecto.

A diferencia de lo hallado en otros estudios, la prevalencia de síndrome metabólico aumentó significativamente con la edad. Si bien no se verificó una asociación entre el sexo y el síndrome metabólico, las mujeres presentaron una prevalencia superior de

obesidad abdominal y niveles disminuidos de HDLc. En cuanto a la relación entre el tratamiento farmacológico y el síndrome metabólico, a medida que aumentó la cantidad de estabilizadores del estado de ánimo administrados, se incrementó la probabilidad de reunir los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico. No obstante, dicha asociación no fue confirmada. En estudios recientes no se pudo comprobar una asociación entre el tratamiento con litio y la aparición de síndrome metabólico. En cambio, la administración de antipsicóticos atípicos se asoció con un aumento de la prevalencia de ese síndrome.

El síndrome metabólico influye sobre los índices de morbimortalidad. En consecuencia, es necesario aplicar programas de psicoeducación a los pacientes con trastorno bipolar, que incluyan pautas de alimentación y estilo de vida saludables. Es de utilidad considerar la aplicación de programas efectivos destinados a la detección temprana y el tratamiento adecuado de estos pacientes por parte de los psiquiatras. La implementación de programas en los cuales se enfatice sobre la modificación del estilo de vida para disminuir el sobrepeso puede tener un efecto positivo sobre diversos componentes del síndrome metabólico.

Conclusión

La prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con trastorno bipolar residentes en España es elevada en comparación con lo hallado en la población general. Se verificó una asociación entre el diagnóstico de síndrome metabólico y el índice de masa corporal. Esto debe ser tenido en cuenta por los profesionales, a quienes les corresponde controlar en forma adecuada a los pacientes bipolares para detectar signos de síndrome metabólico como parte de la atención habitual.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/96246

2 - Comparación entre Drogas Antipsicóticas de Segunda y Primera Generación para la Esquizofrenia: Metanálisis

Leucht S, Corves C, Davis J

Technische Universität München, Munich, Alemania; University of Illinois, Chicago, EE.UU.

[Second-Generation versus First-Generation Antipsychotic Drugs for Schizophrenia: A Meta-Analysis]

Lancet 373(9657):31-41, Ene 2009

Los profesionales deben individualizar el tratamiento antipsicótico según las características de los pacientes esquizofrénicos y la eficacia, los efectos adversos y el costo de las posibles drogas a administrar.

Los antipsicóticos de segunda generación o atípicos son agentes más costosos en comparación con los de primera generación o típicos. Esto suscitó el cuestionamiento de los beneficios asociados con su administración frente al empleo de agentes de primera generación. No obstante, los estudios efectuados al respecto presentan limitaciones ya que analizan sólo una medición global de eficacia a pesar de que la principal ventaja de los antipsicóticos atípicos es su postulado amplio espectro de eficacia clínica. Según lo informado, los antipsicóticos atípicos son de mayor utilidad que los típicos para mejorar los síntomas negativos, la depresión y la calidad de vida. A esto se suma el mejor perfil de efectos adversos extrapiramidales. Si bien el perfil de efectos adversos es un

factor muy importante a la hora de elegir el antipsicótico a administrar, los trabajos al respecto son limitados. En el presente metanálisis se incluyeron estudios aleatorizados y controlados. El objetivo fue comparar el efecto de los antipsicóticos atípicos frente al efecto de los agentes típicos para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos.

Métodos

Se hizo la búsqueda en diferentes bases de datos y sin restricciones de idioma. Se seleccionaron estudios aleatorizados y controlados que compararon formulaciones orales de antipsicóticos atípicos (amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona y zotepina) con agentes típicos para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos relacionados (trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme o delirante). Sólo se incluyeron los trabajos que cumplieron los criterios de calidad A (aleatorización adecuada) y B (aleatorizados sin incluir detalles) del *Cochrane handbook*. Adicionalmente se seleccionaron los estudios en los que se evaluó el empleo de dosis óptimas de antipsicóticos atípicos. Se extrajo la información relacionada con el efecto del tratamiento sobre los síntomas. En primer lugar se consideró el resultado de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). En segundo lugar se evaluó el resultado de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) y el efecto del tratamiento sobre los síntomas positivos, negativos y depresivos y sobre la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, se consideró el número necesario a tratar, el número necesario para dañar y el índice de recaídas. La respuesta al tratamiento se consideró en presencia de una disminución del 50% del puntaje de la PANSS o de la BPRS o de una mejoría significativa del resultado de la *Clinical Global Impression Scale*. En cuanto a la tolerabilidad del tratamiento, se tuvo en cuenta el aumento ponderal, la sedación y la aparición de síntomas extrapiramidales según la necesidad de administrar drogas antiparkinsonianas.

Resultados

Se incluyeron 239 publicaciones correspondientes a 150 estudios a doble ciego donde se evaluó un total de 21 533 pacientes. Los antipsicóticos típicos empleados como comparadores fueron, en orden decreciente de frecuencia, haloperidol (95 estudios), clorpromazina (28), perfenazina (5), flufenazina (5), flupentixol (4), tioridazina y levomepromazina (2), entre otros. El 81% de los estudios tuvo una duración menor o igual a 12 semanas, el 11% duró hasta 6 meses y el 8% tuvo una duración más prolongada. El promedio de edad de los pacientes fue de 36.2 años y la media de duración de la enfermedad, de 11.8 años.

La magnitud de efecto en términos de eficacia y tolerabilidad observada en los estudios abiertos y a simple ciego fue significativamente mayor en comparación con la verificada en los estudios a doble ciego. En términos de eficacia sobre los síntomas en general, el aripiprazol, el sertindol, la quetiapina, la ziprasidona y la zotepina no difirieron significativamente en comparación con los agentes típicos. No obstante, la amisulprida, la clozapina, la olanzapina y la risperidona presentaron una eficacia superior en comparación con los antipsicóticos típicos. Dicha superioridad se verificó al evaluar el efecto sobre los síntomas en general y sobre los síntomas positivos y negativos. Resulta interesante destacar que el aripiprazol, el sertindol, la quetiapina, la ziprasidona y la zotepina no difirieron significativamente de los agentes típicos en cuanto al efecto sobre los síntomas negativos y positivos. Asimismo, la droga menos eficaz en la mejoría de síntomas positivos fue la quetiapina. Al evaluar el efecto del tratamiento sobre los síntomas depresivos se verificó que la

amisulprida, la clozapina, la olanzapina, el aripiprazol y la quetiapina fueron significativamente superiores en comparación con los agentes típicos. Este resultado no se observó al evaluar el efecto de la risperidona.

La olanzapina, la risperidona y el sertindol resultaron significativamente superiores en comparación con los agentes de primera generación en términos de una menor aparición de recaídas. En cuanto a la amisulprida, el aripiprazol y la clozapina, no se verificaron diferencias significativas al respecto en comparación con los agentes de primera generación. Debe destacarse que el índice de recaídas solamente fue evaluado en 14 estudios. Los únicos antipsicóticos atípicos que resultaron superiores frente a los típicos al evaluar la calidad de vida de los pacientes fueron la amisulprida, la clozapina y el sertindol.

Todos los antipsicóticos atípicos provocaron un nivel significativamente inferior de síntomas extrapiramidales en comparación con el haloperidol. Con excepción de la clozapina, la olanzapina y la risperidona, no se observaron diferencias significativas entre los otros antipsicóticos atípicos y los agentes típicos de baja potencia respecto de la aparición de síntomas extrapiramidales. La clozapina y la olanzapina provocaron un nivel significativamente inferior de síntomas extrapiramidales en comparación con los agentes típicos. Esto se verificó a pesar de que los pacientes tratados con antipsicóticos típicos recibían drogas antiparkinsonianas. En cuanto a la risperidona, no se verificaron diferencias significativas en términos de síntomas extrapiramidales en comparación con la administración de antipsicóticos típicos combinados con antiparkinsonianos.

El aumento ponderal fue significativamente superior al administrar amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol y zotepina en comparación con lo observado al emplear haloperidol. No se verificó lo mismo al administrar aripiprazol y ziprasidona. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los agentes atípicos y los agentes típicos de baja potencia en términos de aumento de peso. La clozapina, la zotepina y la quetiapina provocaron un nivel significativamente superior de sedación en comparación con el haloperidol. En cambio, el aripiprazol fue significativamente menos sedante que el haloperidol. Únicamente la clozapina resultó significativamente más sedativa que los agentes típicos de baja potencia.

No se registró un patrón claro al considerar la dosis del medicamento comparador y las pocas diferencias encontradas en los estudios con dosis de haloperidol menores de 12 mg o 7.5 mg fueron contradictorias.

Al excluir los estudios patrocinados por la industria farmacéutica, la eficacia de la clozapina en síntomas positivos fue menor que la observada al considerar todos los estudios sobre dicha droga. Del mismo modo, la eficacia de la risperidona frente a los agentes típicos no fue significativa al excluir los estudios patrocinados por la industria farmacéutica. No se observaron cambios en los resultados del análisis al considerar los estudios patrocinados por la industria farmacéutica sobre la olanzapina y la quetiapina.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los antipsicóticos atípicos que fueron más eficaces que los agentes típicos en términos de mejoría de la sintomatología general, positiva y negativa fueron la amisulprida, la clozapina, la olanzapina y la risperidona. El resto de los agentes atípicos fueron tan eficaces como los agentes típicos, aun al considerar los síntomas negativos. Los antipsicóticos de segunda generación provocaron menos síntomas extrapiramidales que el haloperidol aun cuando la dosis fue menor de 7.5 mg/día. No se observó lo mismo al comparar el tratamiento con

antipsicóticos atípicos con los agentes típicos de baja potencia. No obstante, dicha comparación se vio limitada por la escasez de estudios al respecto. La mayoría de los antipsicóticos atípicos (excepto aripiprazol y ziprasidona) provocaron un aumento de peso más significativo en comparación con los agentes típicos de alta potencia, no así con los típicos de baja potencia. Según lo informado por las compañías farmacéuticas, una característica fundamental de los antipsicóticos atípicos es su eficacia superior para el tratamiento de los síntomas negativos en comparación con los antipsicóticos típicos. Sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio no permiten confirmar dicha información. Si bien las drogas más eficaces resultaron superiores frente a los agentes típicos al evaluar diferentes parámetros, otros agentes atípicos sólo fueron tan eficaces como los agentes típicos. De todos modos, la magnitud de efecto sobre los síntomas negativos fue superior en comparación con la magnitud de efecto sobre los síntomas positivos en la mayoría de los casos. Los resultados fueron diferentes al evaluar la sintomatología depresiva. Mientras que la risperidona no fue superior al respecto en comparación con los antipsicóticos típicos, el aripiprazol y la quetiapina sí lo fueron. En cuanto a la calidad de vida, los resultados generalmente fueron similares a los verificados en términos de eficacia. Los tamaños del efecto fueron pequeños a moderados según la clasificación de Cohen; sin embargo, la esquizofrenia afecta al paciente de por vida y aun pequeños beneficios pueden ser muy importantes.

En este estudio, los antipsicóticos atípicos indujeron menos efectos extrapiramidales que el haloperidol aun cuando las dosis de éste fueron menores de 7.5 mg/día. La clozapina, la quetiapina y la zotepina tuvieron un efecto sedante elevado. En cambio, el aripiprazol fue menos sedante que el haloperidol. También se verificó un nivel menor de sedación al administrar agentes atípicos en comparación con los agentes típicos de baja potencia. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas respecto de la aparición de sedación al administrar antipsicóticos ya que dicho efecto adverso es importante. Asimismo, es necesario contar con información adicional sobre el empleo de agentes antiparkinsonianos asociado con la administración de antipsicóticos. No se encontraron inconsistencias en cuanto al patrocinio de la industria farmacéutica para la olanzapina y la quetiapina. Las razones de los efectos del auspicio farmacéutico en los estudios de risperidona y clozapina necesitan ser evaluadas más detalladamente.

Los resultados obtenidos en el presente metanálisis coinciden parcialmente con lo informado en el estudio *Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness* (CATIE). En cambio, en el *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study* (CUTLASS) no se hallaron diferencias entre los antipsicóticos de primera generación y de segunda generación. Ambos fueron diseñados para evaluar la efectividad del tratamiento antipsicótico en un contexto similar al observado en la práctica clínica habitual. Existen cuestiones metodológicas que dificultan la comparación de los resultados de dichos estudios frente a lo observado en el presente metanálisis. Los resultados del CATIE y del CUTLASS sugieren que los antipsicóticos típicos de potencia intermedia pueden ser más apropiados por sus menores tasas de efectos adversos extrapiramidales, sedación y aumento de peso. Pero concluir con estos resultados que todos los antipsicóticos son equivalentes y sugerir que los médicos vuelvan a hábitos antiguos de prescripción (como altas dosis de haloperidol) probablemente no ayudará a los pacientes.

Los agentes de segunda generación son costosos y su costo-efectividad necesita ser demostrada. Debido a que los antipsicóticos de segunda generación difieren en muchas

propiedades, incluida la eficacia, los efectos secundarios y la farmacología, no deben ser considerados como una clase homogénea, como tampoco lo son los típicos. Generalizaciones impropias pueden crear confusión. Los resultados del presente metanálisis permiten sugerir que los profesionales deben individualizar el tratamiento antipsicótico según las características de los pacientes esquizofrénicos y la eficacia, los efectos adversos y el costo de las posibles drogas a administrar.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104390

3 - El Gen CNR1 como Factor Farmacogenético para la Acción de los Antipsicóticos más que como Gen de Susceptibilidad para Esquizofrenia

Hamdani N, Tabeze J, Gorwood P y colaboradores

AP-HP, Hôpital Louis Mourier (Paris VII), Colombes; Hôpital René Dubos, Pontoise, Francia

[The CNR1 Gene as a Pharmacogenetic Factor for Antipsychotics Rather than a Susceptibility Gene for Schizophrenia]

European Neuropsychopharmacology 18(1):34-40, Ene 2008

El gen CNR1 puede tener un papel específico respecto de la respuesta al tratamiento antipsicótico, pero no se relacionaría con la vulnerabilidad a la aparición de la esquizofrenia.

El consumo de marihuana es frecuente en los pacientes esquizofrénicos y puede facilitar la aparición del primer episodio psicótico en jóvenes predispuestos a presentar la enfermedad. De hecho, se informó que el consumo de marihuana se asocia con un inicio más temprano de la enfermedad y con una evolución más desfavorable. Estos pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas positivos y del funcionamiento cognitivo y una menor respuesta al tratamiento antipsicótico. En sujetos esquizofrénicos, el consumo regular de marihuana puede favorecer la aparición de parkinsonismo y disquinesia tardía. En voluntarios sanos también se observó un empeoramiento del desempeño motor relacionado con el consumo de marihuana. Dichos efectos estarían mediados por los receptores cannabinoides CB1.

El gen CNR1 codifica para el receptor CB1 y se localiza en el cromosoma 6q14-15, un locus considerado de susceptibilidad para la esquizofrenia. Se informó una asociación entre la forma clínica hebefrénica de la esquizofrenia y el polimorfismo AAT del gen CNR1. Los polimorfismos del gen también se estudiaron en relación con otras enfermedades, con resultados positivos. Por ejemplo, el polimorfismo AAT estaría involucrado en la aparición de depresión en los pacientes con enfermedad de Parkinson. En cuanto al riesgo de refractariedad ante el tratamiento antipsicótico, los estudios farmacogenéticos se focalizaron en los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico. No obstante, los datos obtenidos fueron heterogéneos y contradictorios. En el presente estudio se evaluó la influencia del polimorfismo 1359G/A del gen CNR1 en comparación con otros polimorfismos de nucleótido único (SNP) de dicho gen respecto del riesgo de esquizofrenia y en cuanto a la respuesta terapéutica a los antipsicóticos.

Pacientes y métodos

Participaron 133 pacientes esquizofrénicos en tratamiento o con antecedente de tratamiento con dosis adecuadas de

antipsicóticos atípicos (amisulpirida, olanzapina, risperidona o clozapina) durante al menos 4 semanas. La información fue obtenida mediante entrevistas sistemáticas personalizadas con cada paciente y a partir de las historias clínicas. Se evaluó la respuesta al tratamiento retrospectivamente y en el momento de la entrevista mediante la *May and Dencker Scale*. La información clínica se obtuvo a través de la *Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS)*, una entrevista semiestructurada empleada regularmente en psiquiatría genética. Los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia se evaluaron mediante la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)* y la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. La evaluación de los síntomas extrapiramidales se llevó a cabo mediante la *Simpson and Angus Scale*. Dos tercios de los pacientes eran caucásicos.

El grupo de referencia estuvo integrado por individuos sanos de 60 años o más sin antecedentes psiquiátricos personales o familiares. El polimorfismo 1359G/A del gen CNR1 fue determinado mediante reacción en cadena de la polimerasa por dos investigadores que desconocían la respuesta al tratamiento antipsicótico del paciente en cuestión. Además, se evaluaron otros tres polimorfismos para valorar aun más la especificidad de la influencia del polimorfismo 1359G/A del gen CNR1 sobre la respuesta al tratamiento.

Resultados

Se identificaron 59 pacientes refractarios al tratamiento de los cuales 19 eran mujeres. En cambio, 74 pacientes respondieron al tratamiento. La distribución del polimorfismo 1359G/A del gen CNR1 no difirió significativamente entre los pacientes y el grupo de referencia. No obstante, el alelo G fue significativamente más frecuente en los pacientes que no respondieron al tratamiento en comparación con los que sí lo hicieron. Más aun, se observó una disminución de la respuesta a medida que aumentó la cantidad de alelos G. El riesgo de falta de respuesta fue máximo entre los pacientes homocigotos GG en comparación con homocigotos AA y heterocigotos AG. Al comparar a los pacientes que no respondieron con los sujetos sanos se verificó la misma asociación. Ninguno de los otros polimorfismos evaluados se relacionó con la respuesta. En cuanto al efecto del origen étnico sobre las distribuciones alélicas, la heterogeneidad del origen geográfico entre los pacientes no se relacionó con la distribución del alelo G. El alelo G fue significativamente más frecuente entre los sujetos que no respondieron en comparación con los que sí lo hicieron también en el grupo de pacientes no caucásicos.

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin respuesta respecto de la duración media del tratamiento antipsicótico. Asimismo, las características de los antipsicóticos prescritos fueron similares en ambos grupos. No obstante, la risperidona se administró más precozmente a los pacientes que respondieron. La dosis media del último antipsicótico administrado o de la clozapina fue significativamente superior en el grupo de pacientes que no respondieron. En cuanto al tratamiento concomitante con otras drogas, los pacientes que obtuvieron respuesta recibieron benzodiazepinas más frecuentemente en comparación con los que respondieron. En cambio, el empleo de estabilizadores del estado de ánimo y el consumo de marihuana fueron similares entre ambos grupos de pacientes.

Los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia fueron más acentuados entre los pacientes que no respondieron al tratamiento. Dicho grupo también se caracterizó por padecer una enfermedad de evolución más prolongada y síntomas extrapiramidales más graves.

Discusión

Se halló una cantidad superior de alelo G del polimorfismo 1359G/A del gen CNR1 entre los pacientes esquizofrénicos

refractarios al tratamiento antipsicótico, independientemente de su origen étnico. El alelo G ejercería una influencia sobre la respuesta terapéutica de tipo dependiente de la dosis. En los pacientes homocigotos GG, el riesgo de refractariedad al tratamiento alcanzaría el 76%. La asociación mencionada sería específica ya que la evaluación de otros polimorfismos del gen CNR1 no se asoció con la respuesta al tratamiento antipsicótico. La asociación hallada sería específica de la respuesta terapéutica puesto que la frecuencia de alelos G no difirió significativamente entre los pacientes y los sujetos sanos.

En estudios anteriores no se halló una asociación entre el gen CNR1 y la respuesta antipsicótica. En cambio, se informó una relación entre el alelo G y el consumo de marihuana. Los autores proponen que la asociación entre el abuso de marihuana y el polimorfismo del gen CNR1 pudo haber disminuido la posibilidad de detectar el impacto farmacogenómico hallado en el presente estudio. La ausencia de relación entre el gen CNR1 y la vulnerabilidad a la aparición de esquizofrenia no coincide con lo informado en estudios previos. De hecho, se informó que la marihuana es un factor significativo como desencadenante de esquizofrenia. Es posible que el efecto de la sustancia sea más evidente al tener en cuenta la interacción entre los genes y el entorno.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el gen CNR1 puede tener un papel específico respecto de la respuesta al tratamiento antipsicótico, pero no se relacionaría con la vulnerabilidad a la aparición de la enfermedad. No obstante, dichos aspectos genéticos frecuentemente se asocian y se superponen. Son necesarios estudios que confirmen estos datos para obtener conclusiones definitivas respecto del papel del gen CNR1 como factor farmacogenético más que como factor de vulnerabilidad a la esquizofrenia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/96244

4 - Consecuencias del Dolor en el Trastorno de Ansiedad Generalizada: Eficacia de la Duloxetina

Hartford J, Endicott J, Erickson J y colaboradores

Hartford Research Group, Cincinnati; Columbia University and New York State Psychiatric Institute, Nueva York, EE.UU.; Eli Lilly Research Center, Windlesham, Reino Unido

[Implications of Pain in Generalized Anxiety Disorder: Efficacy of Duloxetine]

Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 10(3):197-204, 2008

La duloxetina resultó clínicamente eficaz sobre los síntomas de ansiedad, así como para reducir los síntomas dolorosos y mejorar el funcionamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

Se calcula que menos de la mitad de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) alcanzan la remisión sintomática luego de 8 años de tratamiento. Es decir, el TAG es una entidad de curso generalmente crónico y se ubica entre los trastornos psiquiátricos más incapacitantes. Más aun, el nivel de afectación que provoca se asemejaría al observado en caso de artritis y cardiopatías. Además, en ausencia de comorbilidades psiquiátricas, la limitación funcional provocada por el TAG es similar a la ocasionada por el trastorno depresivo mayor.

La consulta de los pacientes con TAG es muy frecuente en el ámbito de la atención primaria, donde la prevalencia del

trastorno es similar a la de depresión mayor. En cambio, su prevalencia en la población general es inferior a la de depresión mayor. A pesar de lo antedicho, el TAG es diagnosticado en menos de la mitad de los pacientes en el ámbito de la atención primaria. Por lo tanto, solo el 20% de los sujetos con TAG que concurren al nivel primario de atención recibe un tratamiento adecuado. Este subdiagnóstico se debería a que los pacientes con TAG generalmente se presentan con dolencias físicas además de la ansiedad. Entre dichas afecciones se incluyen, en orden decreciente de frecuencia, los síntomas somáticos, el dolor, los trastornos del sueño y la depresión.

El dolor que motiva la consulta de los sujetos con TAG puede ser inespecífico como la dorsalgia o específico como la migraña o la artritis. La asociación entre el TAG y los síndromes dolorosos es aún más acentuada en comparación con lo observado en caso de depresión. Por lo tanto, el tratamiento de los síntomas dolorosos es importante ya que permite disminuir los costos relacionados con la utilización de los servicios de salud y mejorar el funcionamiento de los pacientes con TAG.

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que resulta seguro y eficaz para el tratamiento de la fibromialgia y la neuropatía periférica. Además, su administración resultaría en una disminución de los síntomas dolorosos asociados con la depresión. En el presente trabajo se evaluó la eficacia de la duloxetina en pacientes con TAG que presentan dolor. Con dicho propósito se incluyó la información obtenida en dos estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre el empleo de duloxetina en caso de TAG. Se prestó especial atención a la prevalencia de dolor clínicamente significativo entre los pacientes con TAG. También se valoró la utilidad de la duloxetina para disminuir la ansiedad, la depresión y el deterioro funcional de los sujetos con TAG que presentan dolor. Por último, se comparó la utilidad de la duloxetina frente a la administración de placebo para disminuir el nivel de dolor en pacientes con TAG.

Pacientes y métodos

Los participantes de las dos investigaciones evaluadas presentaban TAG y dolor clínicamente significativo. Ambos estudios consistieron en la comparación del tratamiento con duloxetina frente a la administración de placebo. El diagnóstico de TAG y otros trastornos psiquiátricos se llevó a cabo mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Para participar de los estudios, los pacientes debían tener un cuadro al menos moderado según el resultado de las escalas *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS), *Covi Anxiety Scale* (CAS), *Raskin Depression Scale* (RDS) y *Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale* (CGI-S). Además, el subgrupo de pacientes evaluado en el presente análisis debía presentar un puntaje correspondiente al dolor mayor o igual a 30 evaluado mediante una escala analógica visual (VAS).

El estudio 1 se llevó a cabo en Finlandia, Francia, Alemania, Sudáfrica, España, Suecia y Estados Unidos. En cambio, el estudio 2 se realizó en los Estados Unidos. La etapa de detección sistemática tuvo una duración de 3 a 30 días. Luego se inició una fase de tratamiento a simple ciego con placebo de una semana de duración. Finalizado este período los participantes del estudio 1 fueron distribuidos aleatoriamente para recibir placebo, 60 mg/día de duloxetina o 120 mg/día de dicha droga. En todos los casos la dosis final de duloxetina se alcanzó de manera paulatina según la tolerabilidad del paciente. En ausencia de tolerabilidad adecuada a la dosis asignada, el paciente debía abandonar el estudio. Los participantes del estudio 2 fueron distribuidos aleatoriamente para recibir placebo o 60 a 120 mg/día de duloxetina. En este caso, la dosis se ajustó según la tolerabilidad y la respuesta de cada paciente. En ambos estudios se aplicaron los mismos instrumentos de

evaluación. El nivel de ansiedad se valoró mediante la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAMA). Para evaluar el dolor se empleó una VAS autoaplicada. Se efectuaron evaluaciones específicas de dolor en general, cefaleas, lumbalgia y dolor de hombros. Se consideró que los pacientes con un puntaje mayor o igual a 30 en la VAS presentaban dolor clínicamente significativo. Dichos casos fueron incluidos en la realización del presente análisis. Otras escalas aplicadas fueron la HADS, la *Sheehan Disability Scale* (SDS) y la *Patient Global Impressions-Improvement* (PGI-I).

Resultados

En el presente análisis se incluyeron los datos correspondientes a 515 de los 840 participantes de los estudios. De los 515 pacientes incluidos, 302 recibieron duloxetine. El 67% de los sujetos incluidos era de sexo femenino. La media de edad fue 42.6 ± 13.1 años. La media del puntaje inicial de la HAMA correspondiente a los pacientes que recibieron duloxetine o placebo fue 25.7 ± 7.1 y 26 ± 7.9 , respectivamente. No se verificaron diferencias significativas entre los grupos en términos de características clínicas y demográficas y de proporción de pacientes que completaron el estudio.

La administración de duloxetine se asoció con una mejoría significativa del puntaje total y del correspondiente al factor psiquiátrico de la HAMA en comparación con la administración de placebo. También se verificó una superioridad significativa para la duloxetine en comparación con el placebo al evaluar el puntaje de la escala de ansiedad de la HADS. Del mismo modo, el funcionamiento de los pacientes evaluado mediante la SDS mejoró significativamente al administrar duloxetine en comparación con lo observado en el grupo de referencia. En términos de mejoría del cuadro en general, el resultado de las escalas CGI-I y PGI-I indicó una superioridad significativa ante la administración de duloxetine. Finalmente, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el cambio del puntaje correspondiente al factor somático de la HAMA.

El índice de respuesta al tratamiento con duloxetine fue significativamente superior en comparación con placebo (49% y 29%, respectivamente, $p < 0.001$). Asimismo, los pacientes tratados con duloxetine presentaron una probabilidad superior de alcanzar la respuesta al tratamiento ($p = 0.005$) y mantener que recibieron placebo. La administración de duloxetine provocó una disminución significativa del dolor ($p < 0.001$) y se asoció con una frecuencia significativamente superior de respuesta al tratamiento en términos de dolor en comparación con placebo. Dicha superioridad se verificó al valorar el dolor en general, las cefaleas, la lumbalgia, el dolor de hombros, la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria y la presencia de dolor durante la vigilia.

Discusión

Los resultados del presente estudio permiten sugerir que la cantidad de pacientes con TAG que presentan dolor clínicamente significativo es elevada. En dichos casos, la duloxetine resultó significativamente superior en comparación con el placebo para disminuir el nivel de ansiedad y depresión y mejorar el funcionamiento. Igualmente, la superioridad de la droga frente al placebo fue significativa respecto de la disminución del nivel de dolor. La frecuencia elevada de dolor observada entre los participantes coincide con lo informado en estudios anteriores. Asimismo, la gravedad del dolor fue similar a la señalada en caso de depresión.

La relación entre el TAG y el dolor no fue comprendida en su totalidad. Se postuló la participación de factores metabólicos, inflamatorios crónicos y traumáticos. Asimismo debe considerarse que las vías descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas implicadas en la aparición del dolor también intervienen en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión.

Por lo tanto, la coexistencia entre el dolor y el TAG podría relacionarse con la disfunción de dichas vías descendentes. Esta hipótesis coincide con el efecto terapéutico de la duloxetine sobre el dolor, la ansiedad y la depresión.

De acuerdo con los resultados de este trabajo, la duloxetine resulta eficaz para el tratamiento de los sujetos con TAG que presentan dolor somático. Este hallazgo resulta importante ya que, en general, los pacientes con trastornos depresivos o de ansiedad reciben tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que habitualmente no resultan útiles en caso de dolor. Más aun, en estudios efectuados en animales de experimentación se informó que el bloqueo de la recaptación de serotonina es menos útil en caso de dolor en comparación con el bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que la apreciación del nivel de dolor se vio influenciada por la preocupación y la vigilancia excesiva de los síntomas somáticos características del TAG. Por lo tanto, no es posible definir el mecanismo que intervino en la mejoría del dolor al administrar duloxetine. Además, la droga puede ocasionar cefaleas y éstas dificultar la interpretación de los resultados. Por último, la generalización de los resultados se ve limitada por la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Es necesario evaluar el efecto de la duloxetine en pacientes con TAG en comorbilidad con otras enfermedades médicas.

Conclusión

Los síntomas dolorosos son frecuentes en los pacientes con TAG. La administración de duloxetine es clínicamente eficaz sobre los síntomas de ansiedad, así como para reducir los síntomas dolorosos y mejorar el funcionamiento de estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104385

5 - Conducta Matutina y Vespertina en Niños y Adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad Tratados con Una Dosis Diaria de Atomoxetina: Hallazgos de dos Estudios Abiertos de 24 Semanas de Duración

Wehmeier P, Dittmann R, Lehmkuhl G y colaboradores

Lilly Deutschland, Bad Homburg; University of Heidelberg, Heidelberg; University of Cologne, Colonia, Alemania

[Morning and Evening Behavior in Children and Adolescents Treated with Atomoxetine Once Daily for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Findings from two 24-Week, Open-Label Studies]

Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health
3(1):5-12, Feb 2009

La conducta matutina y vespertina de los niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad mejora en forma sostenida al administrar tratamiento con una dosis diaria de atomoxetina.

Se estima que del 3% al 7% de los niños en edad escolar presenta un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Este trastorno puede afectar significativamente el desempeño cognitivo, psicosocial y emocional y la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. El tratamiento de los sujetos con TDAH incluye la terapia conductual y la administración de psicoestimulantes. Además, existen drogas más modernas de acción prolongada que pueden administrarse una vez por día. Las características farmacocinéticas de cada fármaco determinarán su duración

de acción. En este sentido, algunos psicoestimulantes pierden su eficacia a medida que transcurre el día. Esta disminución de la eficacia puede acompañarse por una afectación del bienestar y de la calidad de vida de los pacientes.

La atomoxetina es un agente no estimulante de acción prolongada con eficacia y tolerabilidad adecuadas en individuos con TDAH. Según lo informado, la atomoxetina posee un efecto positivo sobre la conducta matutina y vespertina de los pacientes, el bienestar emocional y la calidad de vida, entre otros aspectos. Resulta necesario evaluar las diferencias sintomáticas que presentan los sujetos con TDAH a lo largo del día. Con dicho propósito pueden aplicarse la *Daily Parent Rating of Evening and Morning Behavior - Revised Scale* (DPREMB-R), la *Weekly Rating of Evening and Morning Behavior - Revised* (WREMB-R) y la *Global Impression of Perceived Difficulties Scale* (GIPD).

En el presente artículo se analizaron los datos obtenidos en dos estudios efectuados mediante la aplicación de la GIPD y la WREMB-R. Dichas investigaciones se llevaron a cabo con el objetivo de evaluar la respuesta a la terapia farmacológica en niños y adolescentes con TDAH. Tal objetivo resulta importante debido a la expectativa de los psiquiatras en términos de respuesta al tratamiento con drogas estimulantes o no estimulantes de acción breve o prolongada. Asimismo, resulta necesario contar con información adicional acerca de la forma de administración de los fármacos y el patrón de respuesta al tratamiento a lo largo del día en caso de TDAH.

Pacientes y métodos

Participaron niños y adolescentes de 6 a 17 años que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR). Para confirmar el diagnóstico se empleó la *Diagnostic Checklist for Hyperkinetic Disorders* (DCL-HKD). Todos los participantes debían tener un cociente intelectual mayor o igual a 70.

Durante la primera semana de tratamiento los participantes recibieron 0.5 mg/kg de atomoxetina por día. Luego, se administró una dosis de mantenimiento de 1.2 mg/kg durante 7 semanas. Se permitió el ajuste de la dosis de acuerdo con la efectividad y la tolerabilidad. La droga se administró en una sola toma por la mañana y los pacientes fueron evaluados periódicamente durante el estudio. Luego de 8 semanas de tratamiento, los psiquiatras decidieron junto con la familia la continuidad durante 16 semanas más. Por último, la evaluación de los participantes se llevó a cabo mediante las escalas WREMB-R, GIPD, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS) y *Clinical Global Impression-Severity Scale* (CGI-S).

Resultados

Participaron 421 pacientes. El 84.3% completó las 8 primeras semanas de tratamiento y el 61.8% lo continuó durante la fase de extensión hasta la semana 24. La mayoría de las interrupciones se debieron a la falta de eficacia del tratamiento. Al inicio del estudio el 78% de los pacientes estaba marcadamente enfermo según los resultados obtenidos mediante la escala CGI-S. El puntaje medio inicial de la ADHD-RS fue 32.6 ± 10.9 . Asimismo, el resultado inicial de la escala GIPD indicó que los pacientes percibían un nivel significativamente menos grave de dificultades relacionadas con el TDAH en comparación con lo apreciado por los padres y los psiquiatras.

Entre los participantes de sexo masculino el subtipo de TDAH más frecuente fue el combinado (70.7%), seguido por el subtipo de predominio de déficit atencional (25.4%). Entre las mujeres se observó una proporción similar de subtipos de TDAH combinado y de predominio de déficit atencional (47% y 45.8%, respectivamente). En todos los casos, los subtipos de TDAH predominantemente hiperactivo-impulsivo o no

especificado fueron los menos frecuentes. Las comorbilidades preexistentes más frecuentes fueron las de índole psiquiátrica. Además, el 82.9% de los pacientes tenía antecedentes de tratamiento farmacológico para TDAH, generalmente con metilfenidato, anfetaminas y antipsicóticos con resultados inadecuados en términos de eficacia o tolerabilidad. La dosis final de atomoxetina empleada en los estudios osciló entre 1.17 y 1.18 mg/kg/día. El 64.6% de los sujetos recibía drogas concomitantes como antiepilépticos, analgésicos, antibióticos y fitoterapia. El 6.4% y 4.8% de los pacientes recibía terapia conductual o terapia ocupacional combinadas con el tratamiento farmacológico, respectivamente.

De acuerdo con los resultados de la WREMB-R, los síntomas matutinos y vespertinos disminuyeron significativamente. La disminución sintomática más significativa tuvo lugar durante las primeras dos semanas de tratamiento y luego se observó una estabilización de la respuesta hasta el final del estudio. Debe destacarse que en todas las oportunidades de evaluación, el puntaje de la WREMB-R correspondiente a los síntomas vespertinos fue superior en comparación con el puntaje correspondiente a los síntomas matutinos. En cuanto a los resultados de la escala GIPD, se verificó una mejoría a medida que transcurrió el tiempo. Una vez más, la proporción de mejoría fue superior durante las primeras dos semanas de tratamiento para luego estabilizarse hasta el final del estudio. En todas las oportunidades de evaluación, los pacientes consideraron que sus dificultades eran menos graves en comparación con lo consignado por los padres y los psiquiatras. Además, los primeros percibieron que sus dificultades tenían una gravedad similar a la mañana y a la noche. En cambio, los padres y los psiquiatras consideraron que la sintomatología vespertina era más notoria en comparación con la matutina.

La correlación entre el puntaje de las escalas WREMB-R y GIPD correspondientes al cuadro clínico matutino y vespertino de los pacientes al evaluar el punto de vista de los familiares y los psiquiatras fue elevada. En cambio, la correlación observada al valorar la perspectiva de los pacientes fue significativamente inferior. El 78.6% de estos últimos refirieron eventos adversos relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron la fatiga, las cefaleas, las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal. En el 49.2% de los casos los investigadores consideraron que los eventos adversos podrían guardar una relación causal con el tratamiento con atomoxetina. El 2.6% de los pacientes presentó eventos adversos graves como síntomas disociativos, desmayos, fatiga y fracturas en el antebrazo. No obstante, los eventos adversos más frecuentes posiblemente relacionados con la administración de la droga fueron la fatiga y las náuseas. Por último, el tratamiento con atomoxetina no se asoció con la aparición de cambios significativos de los signos vitales.

Discusión

La mejoría de los resultados de la escala WREMB-R observada durante las 24 semanas de estudio coincidió con lo informado en trabajos anteriores donde se evaluó el comportamiento matutino y vespertino de los pacientes con TDAH tratados con atomoxetina. Puede afirmarse que la mayor proporción de mejoría sintomática tuvo lugar durante las primeras semanas de tratamiento y persistió durante todo el período de evaluación. Estos hallazgos coinciden con lo informado en un estudio anterior. Además, la disminución significativa del puntaje de la escala GIPD verificada a medida que transcurrió el tratamiento permite sugerir la presencia de respuesta terapéutica. Dicha disminución se correlacionó con el resultado de la escala WREMB-R al valorar la sintomatología matutina y vespertina desde el punto de vista de los pacientes, sus familiares y los psiquiatras. No obstante, los primeros consideraron que su nivel de dificultad era inferior en

comparación con lo consignado por los padres y los profesionales.

La correlación entre los resultados de las escalas GIPD y WREMB-R correspondientes al desempeño matutino y vespertino de los pacientes según la apreciación de los padres y los psiquiatras fue elevada. En cambio, la correlación observada al considerar el puntaje de la escala GIPD resultante de la opinión de los pacientes fue significativamente inferior. Este resultado puede deberse a que los niños y adolescentes con TDAH perciben o refieren las dificultades relacionadas con la enfermedad en menor medida en comparación con los adultos. Este hallazgo también se informó en otros estudios. Debe considerarse que la alta correlación entre la apreciación de los progenitores y de los psiquiatras puede deberse a que estos últimos dan su opinión sobre la base de lo informado por los padres de los pacientes. A pesar de las discrepancias mencionadas, tanto los pacientes como sus padres y psiquiatras consideraron que la afectación relacionada con el TDAH disminuyó a medida que transcurrió el tratamiento.

No se observaron diferencias entre los estudios evaluados y lo informado en investigaciones anteriores respecto de la tolerabilidad del tratamiento con atomoxetina. Entre las limitaciones de los estudios analizados se menciona la ausencia de un grupo de referencia tratado con placebo, el diseño abierto y la edad de los participantes, que no coincidió con las edades de los pacientes atendidos habitualmente en la práctica clínica.

Conclusión

La conducta matutina y vespertina de los niños y adolescentes con TDAH mejora al administrar tratamiento con una dosis diaria de atomoxetina. Dicha mejoría se sostiene en el tiempo y es apreciada desde la perspectiva de los pacientes, sus padres y los psiquiatras. Se recomienda considerar la aplicación de herramientas como las escalas GIPD y WREMB-R a la hora de evaluar a los pacientes con TDAH.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104387

6 - Niveles Matutinos de Cortisol y Factores de Confusión Evaluados en la Población Adolescente en un Contexto Naturalista

Kelly S, Young R, West P y colaboradores

University of Nottingham, Queen's Medical Centre, Nottingham, Reino Unido

[Levels and Confounders of Morning Cortisol Collected from Adolescents in a Naturalistic (School) Setting]

Psychoneuroendocrinology 33(9):1257-1268, Oct 2008

Al evaluar los niveles de cortisol es necesario tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el despertar y el día de la semana en el que se realiza la medición.

Los trabajos sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofísico-suprarrenal (HHS) en los adolescentes son escasos. Si bien la evaluación del nivel de cortisol en la saliva es adecuada para efectuar estudios, su validez se ve limitada por las características de la secreción de la hormona que, en la generalidad de los casos, se relaciona con el nivel de estrés y tiene una fluctuación circadiana. Concretamente, los niveles mínimos se observan alrededor de la medianoche y comienzan a aumentar antes de despertar hasta llegar al máximo diario entre las 5 y las 8 de la mañana. Luego, el nivel disminuye en forma gradual y progresiva durante el resto

del día. Entre las estrategias para valorar la secreción de cortisol se incluyen su medición en varias oportunidades o métodos más sofisticados como la evaluación de la pendiente de declinación y del área bajo la curva de concentración.

Existen factores que afectan los niveles de cortisol. En primer lugar y de acuerdo con lo antedicho, debe considerarse el momento del día en que se toma la muestra. No obstante, el patrón de secreción de cortisol también difiere según el sexo. Las mujeres presentan una disminución más lenta y una concentración superior del nivel de cortisol matutino. Luego de la pubertad, la concentración matutina de cortisol en saliva también es más elevada en mujeres jóvenes en comparación con los varones. Además se informó que el nivel de cortisol es superior durante los días laborables en comparación con lo observado en días de descanso, aunque los resultados respecto de este factor son heterogéneos. Otros factores que afectarían los niveles de cortisol serían la edad, la masa corporal, la realización de determinadas actividades, la dieta, el estado de salud y de ánimo y el estrés laboral. De todos modos, los resultados de los estudios generalmente son heterogéneos y no permiten obtener conclusiones definitivas. En el presente trabajo se midió el nivel de cortisol en adolescentes con el objetivo de evaluar los niveles salivales y la influencia de diferentes factores supuestamente asociados con la secreción de la hormona.

Métodos

Se incluyeron 2 995 alumnos de 15 años que concurrían a 22 escuelas situadas en regiones urbanas de Escocia. En primer lugar, los participantes fueron entrevistados brevemente y completaron un cuestionario. Se midió su peso y altura y se les tomaron dos muestras de cortisol en la saliva separadas por un período de media hora. Las muestras fueron obtenidas en el ámbito escolar alrededor de las 9 de la mañana. De este modo se pudo evaluar el nivel de cortisol en el momento del día en el cual su disminución es más rápida. Antes de tomar las muestras de saliva se instruyó a los alumnos para que no ingirieran alimentos o bebidas durante el procedimiento. Las muestras fueron refrigeradas y analizadas según las instrucciones aportadas por el laboratorio fabricante del kit de análisis.

Entre los factores de confusión tenidos en cuenta para la realización del presente estudio se incluyeron el día de la semana, la hora de la toma de la muestra, el tiempo transcurrido desde el despertar y la edad en meses de cada participante. Además se tuvieron en consideración el índice de masa corporal, la madurez física, el consumo de medicamentos, el antecedente de resfriados, los alimentos ingeridos y la realización de ejercicio antes de la evaluación, entre otras variables. Se valoró el antecedente de accidentes, el padecimiento de enfermedades graves o la muerte de algún familiar o amigo cercano. También se evaluó el antecedente de divorcio o desempleo de los padres, los cambios de colegio o las mudanzas y el desempeño académico. Además, se valoró la asociación entre los niveles de cortisol y el antecedente de problemas policiales, peleas graves entre los padres o la separación del adolescente de su pareja, entre otros factores. Por último, los participantes completaron dos escalas autoaplicadas sobre el estrés percibido, una al iniciar el estudio y la otra al finalizarlo.

Resultados

La primera medición arrojó niveles medios de cortisol de 10.5 y 11.6 nmol/l para los varones y las mujeres, respectivamente. Los valores obtenidos al efectuar la segunda determinación fueron 8.2 y 8.1 nmol/l,

respectivamente. Estos resultados indicaron que el cambio del nivel de cortisol por minuto fue 0.07 y 0.10, respectivamente. Se verificaron diferencias significativas entre ambos sexos al evaluar los resultados obtenidos en la primera determinación y el cambio del nivel de cortisol por minuto. Si bien el 27% de los participantes no presentó una variación significativa del nivel de cortisol entre ambas determinaciones, en la mayoría de los casos se verificó una disminución mayor del 10%. Esto indica que la realización del estudio no resultó estresante para la mayoría de los participantes. En coincidencia, tampoco se verificó un aumento del puntaje de las escalas autoaplicadas empleadas para evaluar el nivel de estrés entre ambas evaluaciones.

La correlación entre el nivel de cortisol obtenido en la primera y segunda medición fue elevada. El hallazgo de niveles de cortisol iniciales más elevados se correlacionó con una declinación más abrupta. También se halló una asociación positiva entre el nivel de cortisol obtenido en la segunda oportunidad de evaluación y el cambio de dicho nivel a medida que transcurrió el tiempo, aunque esto sólo se verificó entre las mujeres.

Respecto de la asociación entre los niveles de cortisol y los factores de confusión, algunos hallazgos fueron destacables. En los varones, no se hallaron diferencias respecto de algunos de los factores asociados con los niveles de cortisol en ambas instancias de evaluación. Por ejemplo, se verificó una asociación negativa entre el nivel de cortisol y el tiempo transcurrido desde el despertar y la última ingesta. En cambio, la asociación entre el nivel de cortisol y la edad, la maduración, el hábito de fumar, la muerte de un amigo y la separación de la pareja fue positiva. La práctica reciente de ejercicio y el antecedente de problemas con la policía durante el mes anterior sólo influyeron sobre la primera determinación. Por el contrario, el desempeño académico insuficiente durante el año anterior se asoció sólo con el aumento del nivel de cortisol obtenido en la segunda muestra.

Entre las mujeres se verificó una asociación negativa similar entre el nivel de cortisol obtenido en ambas determinaciones y el tiempo transcurrido desde el despertar. En cambio, se verificó una asociación positiva con la toma de muestras el día lunes, el hábito de fumar, la muerte de un amigo, las peleas graves entre los padres, la separación de su pareja y el puntaje total correspondiente a los sucesos vitales. El consumo reciente de alimentos se correlacionó negativamente con el nivel de cortisol obtenido en ambas mediciones. El nivel elevado de cortisol en la primera determinación se asoció con la separación o la pérdida de trabajo de los padres durante el año anterior. En cuanto a la segunda determinación, se observó una asociación entre los niveles obtenidos y la obesidad, el estar resfriado y el cambio de colegio.

Entre los varones se observó que el cambio del nivel de cortisol minuto a minuto entre ambas determinaciones se asoció negativamente con el tiempo transcurrido desde el despertar y la práctica reciente de ejercicio. En cambio, se verificó una correlación negativa con el peso bajo, el tabaquismo y la participación en peleas durante el periodo anterior a la toma de las muestras. Respecto de los resultados obtenidos entre las mujeres, se observó una asociación entre el cambio del nivel de cortisol y la toma de las muestras un lunes, el momento de la medición y el tiempo transcurrido desde el despertar, entre otros factores.

El empleo de medicación para controlar el asma, el consumo reciente de café y el antecedente de enfermedades en algún miembro de la familia o de mudanza no se asociaron significativamente con los niveles de cortisol.

Discusión

La metodología de recolección de las muestras de saliva fue simple y permitió que la adhesión al estudio sea elevada. Para evaluar más precisamente el ritmo diurno de secreción de cortisol y la existencia de variaciones interindividuales debería incluirse la medición de los niveles de cortisol en varias oportunidades durante el día y en diferentes días. No obstante, esta metodología hubiera limitado la participación de los estudiantes. Los niveles de cortisol en saliva obtenidos fueron similares a los hallados en estudios anteriores efectuados en la población adolescente.

Las investigaciones sobre la secreción de cortisol generalmente se efectúan desde dos puntos de vista que pueden combinarse entre sí. Mientras que en algunos casos se evalúa el patrón de secreción salival de cortisol luego de la exposición a un factor estresante, otras investigaciones apuntan a evaluar las variaciones circadianas asociadas con el estrés crónico. Dado que los niveles de cortisol pueden aumentar en respuesta a situaciones de evaluación, la aplicación de cuestionarios o la valoración del peso y la altura podrían haber afectado los resultados obtenidos.

Los datos obtenidos en el presente estudio coinciden con lo informado en estudios anteriores respecto de la asociación entre los niveles de cortisol y diferentes factores. Por ejemplo, la influencia del sexo sobre los niveles de cortisol observada en el presente estudio coincide con lo hallado en estudios anteriores efectuados en la población adulta. El nivel más elevado de cortisol observado entre las mujeres permite sugerir que el eje HHS no funciona igual en ambos sexos, especialmente durante el período próximo a la pubertad. También se observó una asociación entre los niveles de cortisol y otros factores como el día de la semana, el momento de la medición y el período transcurrido desde el despertar. En cuanto a la influencia de la edad sobre los niveles de cortisol, los hallazgos disponibles son heterogéneos y se necesitan estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas. Si bien se observó una asociación entre la inmadurez y el nivel más bajo de cortisol en la población masculina, no es posible obtener conclusiones definitivas al respecto. Tampoco existen datos definitivos sobre la relación entre el índice de masa corporal y el nivel de cortisol.

Se verificó una asociación entre los sucesos vitales y los niveles de cortisol. No obstante, los hallazgos obtenidos en estudios anteriores fueron más sistemáticos en comparación con lo observado en el presente trabajo. Los sucesos que más influyeron sobre los niveles de cortisol fueron la muerte de un amigo y la separación de la pareja. Estos resultados permiten observar la importancia de una muerte inesperada o del rechazo por parte de un par. Los autores sugieren que el efecto de algunos factores sobre los niveles de cortisol sólo tiene lugar en un entorno determinado. En conclusión, al evaluar los niveles de cortisol es necesario tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el despertar y el día de la semana en el que se realiza la medición ya que dichos factores pueden afectar los resultados. De todos modos, existen factores adicionales que influyen sobre los niveles de cortisol más allá del momento de evaluación y deben ser tenidos en cuenta.

7 - Comparación Neuropsicológica entre la Esquizofrenia en Comorbilidad con el Trastorno Obsesivo Compulsivo y el Trastorno Obsesivo Compulsivo con Bajo Nivel de Autocrítica

Tumkaya S, Karadag F, Atesçi F y colaboradores

Pamukkale University, Denizli, Turquía

[Schizophrenia with Obsessive-Compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder with Poor Insight: A Neuropsychological Comparison]

Psychiatry Research 165(1-2):38-46, Ene 2009

El desempeño neuropsicológico de los pacientes esquizofrénicos con trastorno obsesivo compulsivo no difiere significativamente del de aquellos sin dicho trastorno comórbido.

La esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) tienen características en común como las anomalías cerebrales estructurales y funcionales y los sistemas de neurotransmisión afectados. Además, los pacientes esquizofrénicos presentan una prevalencia de síntomas característicos de TOC superior en comparación con lo observado en la población general. Según lo informado en estudios anteriores, los individuos esquizofrénicos presentan un patrón específico de déficit neurocognitivo. En presencia de comorbilidad con TOC, dicho déficit sería aun mayor. No obstante, los estudios al respecto son escasos y la información con que se cuenta es heterogénea. La esquizofrenia y el TOC se diferenciarían en términos de trastornos del pensamiento relacionados con la presencia de obsesiones, ideas sobrevaloradas y delirios. No obstante, algunos pacientes con TOC no consideran irracionales sus obsesiones ni se resisten a su sintomatología. Estos cuadros son denominados TOC atípico, trastorno esquizo-obsesivo o psicosis obsesiva.

Las ideas sobrevaloradas no son consideradas irracionales como las obsesiones. El paciente no muestra resistencia ante su presencia ya que las considera razonables. Se asocian con un cuadro de TOC más grave, crónico y resistente al tratamiento, denominado TOC con bajo nivel de autocrítica. Si bien dicho cuadro se encuentra comprendido en la clasificación de los trastornos de ansiedad del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), se propuso que debería incluirse en el grupo de las psicosis. En general se consideró que las funciones ejecutivas de los pacientes con TOC permanecen intactas. Dichas funciones pueden ser inadecuadas en comorbilidad con personalidades esquizotípicas, aunque los datos disponibles al respecto son limitados. En un estudio reciente se informó una asociación entre la presencia de ideas sobrevaloradas y disfunciones cognitivas similares a las observadas en caso de esquizofrenia.

El presente estudio se llevó a cabo para corroborar dos hipótesis. En primer lugar, se planteó que el desempeño neuropsicológico de los sujetos con TOC en comorbilidad con esquizofrenia difiere del perfil observado en pacientes esquizofrénicos sin TOC. En segundo lugar se propuso que si la combinación entre la esquizofrenia y el TOC representa un subtipo de TOC los pacientes deberían tener características neuropsicológicas similares a las de los individuos con TOC sin importar el nivel de autocrítica. Además, se comparó el desempeño neuropsicológico de los pacientes con TOC con bajo nivel de autocrítica frente al de aquellos con TOC y esquizofrenia, con esquizofrenia sin TOC y con TOC con un nivel adecuado de autocrítica.

Pacientes y métodos

Participaron 89 pacientes ambulatorios de 17 a 63 años atendidos en servicios especializados en trastornos de ansiedad

o psicosis. El total de participantes con esquizofrenia, esquizofrenia en comorbilidad con TOC, TOC y TOC con bajo nivel de autocrítica fue 30, 16, 30 y 13, respectivamente. Se llevaron a cabo entrevistas para recabar información sociodemográfica y clínica. Los diagnósticos psiquiátricos se efectuaron mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV, Clinical Version* (SCID-I). Los pacientes fueron divididos en grupos según presentasen esquizofrenia, TOC o ambas entidades en comorbilidad. Para evaluar el estado clínico de los participantes se empleó la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) y la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS). Para valorar la gravedad de los síntomas de TOC se aplicó la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS). La gravedad de la sintomatología depresiva en los pacientes con esquizofrenia en presencia o ausencia de comorbilidad con TOC se valoró mediante la *Calgary Depression Scale in Schizophrenia* (CDS). En ausencia de esquizofrenia la sintomatología depresiva se evaluó mediante la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Para definir a los pacientes con un nivel bajo de autocrítica se aplicó la *Over Valued Ideas Scale* (OVIS).

Transcurrida una semana desde la primera entrevista los participantes fueron evaluados para apreciar su funcionamiento neuropsicológico. La evaluación se realizó con los siguientes instrumentos: *Digit Span Test*, *Wechsler Visual Memory Test*, *Wisconsin Card Sorting Test* y *Verbal Memory Processes Test*. Las memorias verbal y visual se valoraron mediante el *Verbal Memory Processes Test* (VMPT) y el *Visual Reproduction Test* (VR), respectivamente. Por último, el funcionamiento ejecutivo y la atención se evaluaron mediante el *Digit Span Subtest*, el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), el *Stroop Test* y el *Trail Making Test* (TMT).

Resultados

No se observaron diferencias entre los grupos en términos de edad, sexo, nivel educativo y estado civil. La duración de la enfermedad fue significativamente superior entre los pacientes esquizofrénicos en comparación con aquellos con TOC con nivel de autocrítica bajo o adecuado. No se hallaron diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y aquellos con este trastorno en comorbilidad con TOC respecto del puntaje de la SANS y la SAPS. Los sujetos con TOC, TOC con bajo nivel de autocrítica y TOC en comorbilidad con esquizofrenia no difirieron en términos de nivel de obsesiones y compulsiones evaluado mediante la Y-BOCS. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos respecto de la gravedad de los síntomas depresivos. Los pacientes con TOC en comorbilidad con esquizofrenia presentaron un puntaje significativamente superior en la OVIS en comparación con los sujetos con TOC con bajo nivel de autocrítica. A su vez, dicho puntaje fue significativamente superior entre los pacientes con TOC con bajo nivel de autocrítica en comparación con los individuos con TOC.

En 10 de los pacientes con esquizofrenia y TOC el diagnóstico de la primera fue posterior al de TOC. La situación fue inversa para 6 sujetos. Entre las drogas empleadas para el tratamiento de estos pacientes se incluyó la olanzapina, la risperidona, la quetiapina, la ziprasidona, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos en diferentes combinaciones. No obstante, la sintomatología de TOC fue independiente de la terapia psicofarmacológica. Respecto de los pacientes esquizofrénicos, la mayoría recibía tratamiento con antipsicóticos atípicos. En presencia de TOC se verificó el empleo de ISRS, antidepresivos tricíclicos y, en algunos casos, tratamiento combinado con antipsicóticos atípicos o típicos.

Se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de desempeño neuropsicológico. Al evaluar el funcionamiento ejecutivo se verificó que los pacientes con

esquizofrenia presentaron un resultado significativamente desfavorable en la mayoría de las pruebas incluidas en el WCST en comparación con los sujetos con TOC y aquellos con TOC con bajo nivel de autocrítica. En cambio, los resultados correspondientes a los pacientes con TOC y con TOC en comorbilidad con esquizofrenia no difirieron de manera significativa. Tampoco se verificaron diferencias significativas entre los participantes con TOC y los pacientes con TOC con bajo nivel de autocrítica. Los participantes con TOC obtuvieron resultados más favorables que aquellos con esquizofrenia en el *Stroop Color-Word Test* y el TMT. No se hallaron diferencias al respecto entre los pacientes con esquizofrenia, TOC en comorbilidad con esquizofrenia y TOC con bajo nivel de autocrítica. En cambio, los sujetos con TOC con bajo nivel de autocrítica presentaron un desempeño significativamente desfavorable en el TMT en comparación con los pacientes con TOC.

Los individuos esquizofrénicos obtuvieron un resultado desfavorable en comparación con los pacientes con TOC al evaluar la memoria no verbal. La esquizofrenia se asoció con un resultado desfavorable en términos de memoria visual. Esto se verificó en las pruebas de memoria inmediata y diferida. En cambio, los pacientes con TOC en comorbilidad con esquizofrenia se desempeñaron desfavorablemente en comparación con aquellos con TOC en términos de memoria diferida. No se observaron diferencias entre los pacientes con TOC con bajo nivel de autocrítica y el resto de los grupos al evaluar la memoria visual.

Los parámetros de memoria verbal y aprendizaje indicaron un déficit significativo en los pacientes esquizofrénicos en comparación con los sujetos con TOC. Los resultados correspondientes a los pacientes con TOC y esquizofrenia o con TOC con bajo nivel de autocrítica también fueron desfavorables en comparación con los de aquellos con TOC. En cuanto a la atención, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos al aplicar el *Digit Span Test*. Tampoco se halló una correlación significativa entre el desempeño neuropsicológico y la gravedad de los síntomas positivos en el grupo de pacientes con esquizofrenia y TOC. Los síntomas negativos se correlacionaron de manera positiva con el resultado del WCST. Por último, no se hallaron correlaciones significativas entre el desempeño neuropsicológico y los resultados de la HDRS, CDS, OVIS e Y-BOCS.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el perfil neuropsicológico de los pacientes esquizofrénicos no fue significativamente diferente del perfil observado en caso de comorbilidad entre esquizofrenia y TOC. Tampoco se registraron diferencias significativas en términos de funcionamiento ejecutivo y memoria entre los individuos con esquizofrenia y los pacientes con TOC con bajo nivel de autocrítica. No obstante, al evaluar la memoria verbal y la memoria visual diferida, los pacientes esquizofrénicos obtuvieron resultados desfavorables en comparación con los participantes con TOC sin importar el nivel de autocrítica. Dicho nivel se relacionó con el resultado del TMT. Asimismo, los pacientes con TOC con bajo nivel de autocrítica presentaron un funcionamiento ejecutivo similar al de los sujetos esquizofrénicos. La única excepción fue el mejor resultado del WCST obtenido por los pacientes con TOC.

Los pacientes esquizofrénicos presentaron un funcionamiento ejecutivo desfavorable en comparación con el resto de los participantes. El nivel de disfunción ejecutiva y mnemónica fue creciente al evaluar a los sujetos con TOC, TOC con bajo nivel de autocrítica, TOC en comorbilidad con esquizofrenia y esquizofrenia. Los resultados obtenidos coinciden con lo hallado en estudios anteriores. Los datos disponibles sobre las diferencias de funcionamiento cognitivo entre los pacientes con esquizofrenia y síntomas de TOC y aquellos esquizofrénicos sin

TOC son heterogéneos. El hallazgo más frecuente entre los pacientes con esquizofrenia en comorbilidad con TOC fue el desempeño desfavorable al emplear el WCST. Los hallazgos obtenidos en el presente estudio indican que la disfunción mnemónica y ejecutiva no permite diferenciar a los pacientes con esquizofrenia en comorbilidad con TOC de aquellos con esquizofrenia sin TOC.

Los pacientes con TOC con bajo nivel de autocrítica presentaron un desempeño neuropsicológico intermedio entre los sujetos con TOC y los pacientes esquizofrénicos. No se hallaron diferencias significativas al respecto entre los participantes con TOC con bajo nivel de autocrítica y aquellos con TOC en comorbilidad con esquizofrenia. Más aun, el TOC con bajo nivel de autocrítica se asemejó a la esquizofrenia en términos de disfunción ejecutiva con excepción del resultado del WCST que fue mejor en el primer grupo. Además, los pacientes con TOC con bajo nivel de autocrítica presentaron un desempeño en el WCST significativamente mejor frente a los sujetos con esquizofrenia. En cambio su desempeño en el TMT fue significativamente peor en comparación con lo observado entre los participantes con TOC. Los pacientes esquizofrénicos y aquellos con TOC con bajo nivel de autocrítica presentaron una disfunción ejecutiva similar aunque difirieron al aplicar el WCST. Los autores sugieren que el TOC con bajo nivel de autocrítica puede ser un subgrupo de transición entre el TOC y la esquizofrenia en términos de funcionamiento neuropsicológico. Los resultados indican que los pacientes esquizofrénicos con TOC no presentan un perfil neuropsicológico característico. Sin embargo, los sujetos con TOC con bajo nivel de autocrítica presentaron un déficit neuropsicológico relacionado con la esquizofrenia. En consecuencia, es necesario considerar las características neuropsicológicas en caso de TOC con bajo nivel de autocrítica. Entre las limitaciones del presente estudio se incluye la cantidad relativamente baja de participantes y la inclusión de pacientes tratados con diferentes drogas. Son necesarios estudios adicionales que incluyan una población numerosa de pacientes sin antecedente de tratamiento farmacológico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/102789

8 - Factores de Riesgo de Depresión Episódica y Crónica durante la Adulthood: Estudio de Seguimiento, Prospectivo, de 16 años de Duración Efectuado en Adolescentes

Pelkonen M, Marttunen M, Aro H y colaboradores

National Public Health Institute, Helsinki, Finlandia

[Adolescent Risk Factors for Episodic and Persistent Depression in Adulthood. A 16-Year Prospective Follow-up Study of Adolescents]

Journal of Affective Disorders 106(1-2):123-131, Feb 2008

La asociación entre los problemas psicosociales durante la adolescencia y la depresión subsiguiente se extiende hasta la adultez e indica la necesidad de detectar y tratar a los jóvenes con factores de riesgo.

La prevalencia de depresión entre los adolescentes y su índice de recurrencia son crecientes. El trastorno afecta el bienestar subjetivo y el desempeño social y puede perdurar durante la adultez, especialmente en presencia de estresores familiares y psicosociales. En general, los individuos propensos a sufrir depresión padecieron trastornos psicosociales y fluctuaciones del estado de ánimo durante la adolescencia. Es decir, la

adolescencia es un período crítico que permite identificar a los individuos más vulnerables a padecer depresión.

La información sobre las consecuencias de los trastornos psicosociales sufridos durante la adolescencia en términos de bienestar en la edad adulta es escasa. En un estudio anterior se concluyó que los trastornos psicosociales, interpersonales y conductuales y el entorno familiar desfavorable se asocian con la aparición de depresión durante la adultez. En el presente trabajo se estudió el papel de los trastornos psicosociales observados durante la adolescencia como factores de riesgo de depresión en la edad adulta. Además, se evaluó la existencia de diferencias entre los pacientes con depresión episódica y aquellos con depresión crónica.

Pacientes y métodos

En el estudio original se habían incluido 2 269 estudiantes de nivel secundario que residían en Finlandia. Los participantes fueron evaluados a los 16, 22 y 32 años. A los 16 años los parámetros evaluados fueron: falta de energía, trastornos del sueño, pesadillas, fatiga, irritabilidad, disminución del apetito y ansiedad o nerviosismo. Luego, se valoró la presencia de síntomas de depresión, la autoestima y el desempeño académico. También se evaluaron los proyectos futuros y los trastornos conductuales. Según los resultados, se conformaron 2 grupos de adolescentes con problemas relacionados con el consumo excesivo de alcohol o con conductas delictivas. La situación de vida se evaluó mediante preguntas sobre las relaciones familiares, con maestros y compañeros, el estado civil de los padres, la existencia de amigos íntimos y las experiencias negativas, entre otras. La depresión se evaluó a los 22 y 32 años mediante el *Beck Depression Inventory* (BDI). Los participantes fueron clasificados en 4 grupos: 1) ausencia de depresión a los 22 y 32 años, 2) presencia de depresión sólo a los 22 años, 3) presencia de depresión sólo a los 32 años, y 4) presencia de depresión a los 22 y 32 años. En los casos de depresión en una sola oportunidad se diagnosticó depresión episódica. El diagnóstico en los pacientes que presentaron depresión en ambas oportunidades fue depresión crónica.

Resultados

El 7.7% de las mujeres y el 5.1% de los varones presentaron depresión sólo a los 22 años. La presencia de depresión únicamente a los 32 años se verificó en el 12% y 8.8% de los casos, respectivamente. El 5% de las mujeres y el 4% de los hombres presentaron depresión crónica. Para descartar que la incidencia de depresión durante el seguimiento haya sido una mera función de la depresión durante la adolescencia se excluyeron los adolescentes con síntomas depresivos graves. Esto resultó en la inclusión de 488 varones y 580 mujeres. En este grupo, el 4.3%, 7.8% y 3.3% de los varones tuvo depresión sólo a los 22 años, sólo a los 32 años o presentó depresión crónica, respectivamente. Los porcentajes correspondientes a las mujeres fueron 7.2%, 11.6% y 3.8%, en el mismo orden.

En general, los síntomas depresivos y la baja autoestima fueron más significativos durante la adolescencia en caso de depresión crónica. En los hombres, el antecedente de delincuencia se relacionó con el diagnóstico de depresión a los 32 años y de depresión crónica. Las mujeres con depresión episódica refirieron antecedentes de relaciones conflictivas con sus madres y entornos perjudiciales en el hogar. La baja autoestima, el entorno desfavorable en el hogar y el divorcio de los padres durante la adolescencia fueron predictores significativos de depresión episódica a los 22 años. La percepción negativa de la salud, los problemas judiciales, la mala relación con la madre y el divorcio de los padres fueron predictores significativos de depresión episódica a los 32 años. Asimismo, los síntomas depresivos, la insatisfacción con el desempeño académico, los problemas judiciales y la falta de relaciones sentimentales fueron predictores significativos de depresión crónica.

La presencia de síntomas depresivos a los 16 años pronosticó la depresión crónica. La autoestima baja fue un factor de riesgo de depresión a los 22 años y de depresión crónica. La insatisfacción académica fue un factor de riesgo de depresión crónica. Los problemas judiciales a los 16 años aumentaron el riesgo de depresión episódica a los 32 años y de depresión crónica. La falta de relaciones sentimentales también fue un factor de riesgo de depresión crónica y de depresión en las mujeres a los 32 años. El impacto predictivo de los síntomas depresivos sobre la depresión crónica se observó en hombres y mujeres.

Discusión

De acuerdo con los resultados, el valor predictivo de los problemas de bienestar psicosocial durante la adolescencia se extendió durante 16 años. La mayoría de los factores de riesgo detectados durante la adolescencia se asociaron tanto con la depresión episódica como con la crónica. Los hallazgos sobre la importancia del bienestar durante la adolescencia respecto del riesgo de depresión en la adultez coinciden con lo informado en trabajos anteriores.

En estudios longitudinales se advirtió que la depresión durante la adolescencia, aunque sea subclínica, es uno de los predictores más significativos de depresión ulterior. En cambio, en otros estudios se halló que solo la depresión clínica pronostica la recurrencia del cuadro durante la edad adulta. Estos datos destacan la importancia de la detección de los síntomas depresivos y de los trastornos psicosociales y conductuales durante este período.

Los hallazgos obtenidos resultan trascendentes al considerar la maduración del adolescente. La depresión durante la adolescencia no debe ser considerada una afección normal del estado anímico ya que al igual que los problemas sociales, familiares y personales, tiene consecuencias negativas. Por ejemplo, el rendimiento académico inadecuado afecta el bienestar y puede asociarse con depresión. La autoestima baja también es un factor de riesgo de depresión. Además, las relaciones sentimentales e interpersonales son contextos de maduración importantes durante la adolescencia.

En correspondencia con los resultados mencionados, se informó que el divorcio de los padres durante la infancia o la adolescencia constituye un factor de riesgo de trastornos psicosociales que persiste hasta la adultez. Asimismo, los síntomas de «externalización» y los trastornos conductuales son considerados precursores de depresión. Al parecer, el espectro de factores de riesgo de depresión incluye tanto los síntomas de «internalización» relacionados con el malestar como las conductas de «externalización».

El sexo femenino fue un factor de riesgo de depresión episódica pero no de depresión crónica. Esto indicaría que la preponderancia femenina se aplica de diferentes modos según el tipo de depresión. En otros estudios, se halló una frecuencia superior de depresión durante la adolescencia entre las mujeres sin diferencias respecto de la recurrencia del trastorno. También se informó que los hombres y las mujeres con depresión subclínica tienen un riesgo comparable de depresión subsiguiente. La prevalencia elevada de depresión entre las mujeres sería reflejo de experiencias de maduración psicosocial específicas del sexo. También se señaló la importancia de los factores hormonales y genéticos.

En conclusión, la adolescencia es una fase importante para prevenir la aparición posterior de depresión. Los problemas psicosociales durante la adolescencia tienen un impacto negativo que se extiende hasta la edad adulta. Los resultados indican la importancia de la identificación de la depresión subclínica en los adolescentes y de la consideración de intervenciones específicas para cada caso.

Novedades seleccionadas

9 - Utilidad de la Aplicación de un Programa Nutricional para Disminuir el Peso Corporal en Pacientes Psiquiátricos Obesos

Skouroliakou M, Giannopoulou I, Hannon J y colaboradores

Nutrition Mar 2009 (en prensa)

Existe una asociación entre la obesidad, especialmente la forma intraabdominal, y la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, la aterosclerosis, la hipertensión y el cáncer. Desafortunadamente, la prevalencia de obesidad y sobrepeso es creciente y afecta a individuos de diferentes grupos etarios y características, incluidos los pacientes con enfermedades mentales graves. Los pacientes con psicosis, depresión y trastorno bipolar tienen una alta prevalencia de aumento de peso. En algunos casos, el sobrepeso observado en los individuos con enfermedades mentales es atribuido al tratamiento con antipsicóticos que provocan aumento ponderal y trastornos metabólicos como intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y dislipidemia. También debe tenerse en cuenta que el sobrepeso registrado entre los pacientes con enfermedades mentales afecta la autoestima y el cumplimiento terapéutico, y se asocia con una prevalencia elevada de depresión.

En individuos sanos con sobrepeso, la aplicación de intervenciones destinadas a modificar el estilo de vida se asocia con una disminución ponderal significativa. Dicha reducción de peso se relaciona con un descenso de la cantidad de tejido adiposo corporal y abdominal que provoca una mejoría del perfil metabólico, de la morbimortalidad y de la calidad de vida de las personas. En cuando al aumento ponderal provocado por la administración de antipsicóticos, se observó que la aplicación de intervenciones conductuales que incluyen la realización de dieta y ejercicio tiene un efecto beneficioso. Por ejemplo, en estudios a corto plazo se informó que las intervenciones conductuales destinadas a mejorar la dieta y aumentar el nivel de actividad física provocan una disminución significativa del peso corporal a pesar de la continuidad del tratamiento con antipsicóticos. A esto se suma una mejoría del perfil metabólico.

La respuesta ante las intervenciones conductuales para disminuir el peso corporal diferiría según el sexo. Por ejemplo, se informó que los hombres con sobrepeso presentan una acumulación mayor de tejido adiposo en la región abdominal en comparación con las mujeres. En cambio, la acumulación de tejido adiposo en estas últimas se verifica generalmente en la región glúteo-femoral. Además, las mujeres presentan una resistencia superior a la lipólisis de dicha región en comparación con los hombres, que presentan niveles similares de lipólisis abdominal y glúteo-femoral.

Los hallazgos mencionados se obtuvieron en individuos sanos y la información al respecto en la población de pacientes psiquiátricos es escasa. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la aplicación de un programa de 3 meses de duración destinado a lograr una disminución de peso y mejorar la composición corporal. Se compararon los resultados de dicha aplicación en pacientes

con enfermedades mentales graves frente a individuos sanos con características antropométricas similares. Además, se evaluó la existencia de diferencias de respuesta a la intervención según el sexo de los participantes.

Participaron 141 pacientes con enfermedades mentales graves y 63 individuos sanos que conformaron el grupo de referencia. El estudio fue completado por 82 de los 141 pacientes y 58 de los 63 individuos sanos. Los pacientes habían recibido una media de 8.96 ± 0.2 mg/día de olanzapina durante un año como mínimo, tenían entre 18 y 55 años y presentaban un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m^2 . Los individuos sanos también debían tener entre 18 y 55 años y presentar un índice de masa corporal mínimo de 30 kg/m^2 . Todos los integrantes del grupo de referencia fueron entrevistados para corroborar la ausencia de enfermedades mentales.

La intervención nutricional tuvo una duración de 3 meses y fue dividida en dos etapas. Durante la primera se llevó a cabo la evaluación de los participantes, en tanto que la segunda etapa fue destinada a aplicar el programa nutricional con sesiones quincenales. Antes del inicio de la intervención se valoró el estado de salud de cada participante, su estilo de vida y hábitos alimentarios, el nivel de actividad física y las preferencias de alimentos. Luego, se diseñó un plan alimentario acorde con las características de cada sujeto. En líneas generales, la dieta incluía el consumo de una cantidad elevada de frutas, vegetales, cereales, pescado y frutos secos y semillas con un alto contenido de ácido alfa-linolénico. Para lograr una disminución ponderal de 0.5 a 1 kg/semana la fuente principal de grasa fue el aceite de oliva, el consumo de carbohidratos fue moderado (55% de la energía total por día), el de proteínas fue aproximadamente el 15% y el de grasas, del 28% al 30%. Para evaluar el cumplimiento de la dieta se solicitó a los participantes que llevaran un registro semanal de los alimentos ingeridos.

El programa consistió principalmente en el asesoramiento respecto de la dieta, el ejercicio y el cumplimiento de un estilo de vida saludable. Con dicho objetivo se brindó información acerca de cuestiones nutricionales, hábitos de alimentación saludable y manejo del peso corporal, entre otros. Además, se indicó a los participantes la realización de actividad física durante 30 a 45 minutos diarios. Para valorar la eficacia del programa de intervención nutricional se evaluaron los hábitos y preferencias alimentarias de los participantes. También se midió el peso corporal, la altura, la circunferencia abdominal y la composición corporal. Las evaluaciones y el asesoramiento se llevaron a cabo cada 15 días durante un período de 3 meses.

No se verificaron diferencias significativas entre los pacientes y el grupo de referencia en términos de edad, altura, peso corporal, índice de masa corporal, cantidad de grasa corporal y circunferencia abdominal. Todos los participantes fueron considerados obesos al comienzo del programa. De acuerdo con las evaluaciones efectuadas los pacientes presentaban una media de peso corporal y de índice de masa corporal de 94.61 ± 2.5 kg y $33.12 \pm 0.94 \text{ kg/m}^2$, respectivamente; mientras que los controles tuvieron un promedio de peso de 92.26 ± 3.17 kg e IMC de $33.32 \pm 0.94 \text{ kg/m}^2$. El único parámetro que difirió entre los pacientes y el grupo control fue la proporción de grasa corporal que resultó significativamente superior entre los primeros.

La aplicación del programa de intervención nutricional se asoció con una disminución significativa del peso corporal,

del índice de masa corporal, de la proporción de grasa corporal y de la circunferencia abdominal. No se hallaron diferencias significativas al respecto entre ambos grupos. Sin embargo, los individuos sanos presentaron una reducción significativamente superior de la circunferencia abdominal en comparación con los pacientes con enfermedades mentales graves.

Al inicio del programa de intervención nutricional los hombres presentaban una talla, un peso corporal, un porcentaje de masa muscular y una circunferencia abdominal significativamente más elevados en comparación con las mujeres. Además, la proporción de grasa corporal fue significativamente inferior entre los primeros en comparación con las mujeres al comienzo del estudio. Luego de corregir por estas diferencias iniciales, el grupo de pacientes presentó una diferencia significativa según el sexo en términos de respuesta al programa nutricional. Concretamente, los hombres perdieron una cantidad significativamente superior de peso corporal y circunferencia abdominal en comparación con las mujeres. También se observaron diferencias significativas entre los hombres y mujeres integrantes del grupo de referencia en términos de respuesta al programa. En este caso, los primeros lograron un descenso significativamente mayor del peso corporal, el tejido adiposo y la circunferencia abdominal en comparación con las mujeres.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la aplicación de un abordaje nutricional personalizado resultó efectiva para disminuir el 6% del peso corporal y 13% del tejido adiposo y la circunferencia abdominal en tres meses entre los pacientes con enfermedades mentales graves que reciben tratamiento con olanzapina. Este hallazgo es de fundamental importancia si se considera que los parámetros mencionados favorecen la aparición de numerosas enfermedades crónicas. Según los resultados obtenidos, la utilidad del programa de intervención nutricional no se limitó a la disminución del peso sino que tuvo un efecto sobre la proporción de grasa corporal.

En estudios anteriores se lograron resultados similares a los obtenidos en el presente trabajo aunque en un período más prolongado de tiempo. Es decir, el programa aplicado en este estudio permitió alcanzar resultados satisfactorios en menos tiempo. Esto se debería a que se aplicó un programa de intervención nutricional personalizado para cada participante. Asimismo, se brindó asesoramiento individual respecto de la dieta, el ejercicio y el cumplimiento del tratamiento.

La disminución de la proporción de grasa corporal obtenida en el presente estudio es considerada significativa ya que implica una mejoría del funcionamiento metabólico y cardiovascular de los individuos. Dicha disminución se acompañó por la reducción de la circunferencia abdominal, indicador significativamente asociado con el riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y las afecciones cardiovasculares. Es decir, una consecuencia del programa aplicado fue la disminución del riesgo de trastornos metabólicos y cardiovasculares. Es posible que la realización de actividad física con una frecuencia regular haya contribuido al mantenimiento de la disminución de la proporción de grasa corporal.

No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto de los cambios de los parámetros antropométricos y de la composición corporal. Este hallazgo tuvo lugar a pesar de que los pacientes recibían tratamiento antipsicótico con olanzapina, droga que provoca un aumento ponderal. No obstante, la disminución de la circunferencia abdominal fue menor entre los pacientes en comparación con los sujetos sanos. Esto podría deberse al

empleo de olanzapina, entre otros factores. Son necesarios estudios adicionales para determinar la asociación entre el tratamiento antipsicótico y el depósito de grasa abdominal debido a su efecto significativo sobre la salud cardiovascular y metabólica. Los resultados del presente trabajo permiten sugerir que existen diferencias significativas entre los hombres y las mujeres con enfermedades mentales graves en cuanto a la respuesta a la aplicación de un programa de intervención nutricional. Concretamente, los primeros presentaron una disminución superior de la circunferencia abdominal y del peso corporal en comparación con las mujeres. Este hallazgo también se verificó en el grupo de referencia y coincide con lo informado en un estudio anterior. Los autores proponen que las diferencias mencionadas se deberían a que los hombres poseen una proporción superior de masa magra en comparación con las mujeres. Esto podría favorecer el gasto de energía y la disminución ponderal. La mayor disminución de la circunferencia abdominal observada entre los hombres con enfermedades mentales graves podría deberse a que acumulan más grasa en dicha región en comparación con las mujeres. Son necesarios estudios adicionales para evaluar dichas cuestiones. Entre las limitaciones de este estudio se menciona la cantidad elevada de participantes que abandonaron el programa y la ausencia de un grupo de referencia integrado por pacientes con enfermedades mentales graves.

La pérdida de peso, y la mejoría en la grasa corporal y en la circunferencia de cintura son posibles en los pacientes obesos con enfermedad mental grave que toman olanzapina. Cuando se prescriben programas nutricionales se debe tener en cuenta el sexo debido a que los resultados de este estudio sugieren diferencias en la pérdida de peso de acuerdo con éste.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/104393

10 - Limitaciones Inherentes a los Sistemas Diagnósticos Actuales para Estudiar la Evolución de los Pacientes Depresivos

Demyttenaere K, Desaijah D, Brecht S y colaboradores

Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 11(1):8-15, 2009

En general, el resultado del tratamiento con antidepresivos se valora en términos de mejoría sintomática según el puntaje de una determinada escala de evaluación. Existen escalas cuyo puntaje es otorgado por un observador como la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) y otras autoaplicadas como el *Beck Depression Inventory* (BDI). Además, mientras que algunas escalas como la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) evalúan la sintomatología en términos sintomáticos, otras permiten la valoración del estado del paciente según la impresión general de su estado clínico. Entre estas últimas se incluye la escala *Clinical Global Impression* (CGI). No obstante, se sugirió que su resultado es inadecuado en términos de validación psicométrica.

La escala CGI incluye diferentes ítem. El primero se denomina *CGI-Severity* (CGI-S) y permite que el profesional exprese su opinión acerca de la gravedad de la enfermedad que presenta el paciente. Los dos ítem siguientes permiten valorar la mejoría del cuadro clínico desde el punto de vista del profesional y del paciente y se

denominan *CGI-Improvement* (CGI-I) y *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I). La correlación entre el resultado de la CGI-I y el de la PGI-I no fue estudiada en profundidad. Debe considerarse que el término "global" no permite apreciar qué aspectos del enfermo se corresponden con el puntaje obtenido. Si bien dicho puntaje se relaciona con el cambio sintomático que presenta el paciente, otros factores como el malestar y el deterioro que provoca la enfermedad también pueden influir sobre el resultado de la escala.

Según lo informado en un estudio efectuado en sujetos con trastorno de ansiedad social, la correlación entre el puntaje de las escalas CGI-I y CGI-S y el nivel de ansiedad apreciado por los pacientes o los profesionales fue elevada. Lo mismo se verificó al considerar la gravedad de la sintomatología depresiva comórbida. Este hallazgo resulta interesante ya que pone de manifiesto las limitaciones inherentes a la aplicación de escalas destinadas a evaluar exclusivamente un tipo de síntoma para apreciar la respuesta a un determinado tratamiento. En general, las escalas de evaluación incluyen tópicos que coinciden con los criterios considerados en los sistemas de clasificación diagnóstica empleados en la actualidad. Dichos sistemas presentan una limitación importante: permiten evaluar correctamente la presencia de trastornos pero no son útiles para apreciar los síntomas comórbidos. Por lo tanto, la utilización de una escala limitada al diagnóstico principal impide la evaluación de la sintomatología comórbida a la hora de estudiar la respuesta al tratamiento. En este sentido debe considerarse que la HAM-D permite evaluar un espectro sintomático más amplio que la MADRS.

Es necesario conocer qué síntomas contribuyen en mayor medida al cambio del estado general del paciente y valorar si dichos síntomas son considerados de igual modo por el profesional y el paciente. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la relación entre el resultado de escalas aplicadas por el profesional y el paciente al inicio y transcurrido un tiempo de tratamiento en caso de depresión y dolor. En segundo lugar se evaluó la relación entre el resultado de las escalas CGI-I y PGI-I. Por último se valoraron los cambios sintomáticos que predicen el resultado de dichas escalas y la existencia de diferencias entre ambas evaluaciones.

El análisis se llevó a cabo sobre la base de los resultados de un estudio aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos efectuado en pacientes ambulatorios con depresión mayor y dolor. El estudio duró 10 semanas y fue diseñado para comparar el resultado del tratamiento con 60 mg/d de duloxetina frente a la administración de placebo. Participaron 321 pacientes adultos que reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Dicho diagnóstico fue confirmado con la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). El puntaje obtenido mediante la aplicación de la MADRS al inicio del estudio debía ser mayor o igual a 20. Además, todos los participantes debían presentar dolor al menos moderado de acuerdo con el resultado del *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF). Solo participaron pacientes con un cuadro como mínimo moderado según el resultado obtenido en la escala CGI-S.

Las escalas aplicadas por el profesional fueron la MADRS, la CGI-S y la CGI-I. La MADRS se aplicó en cada consulta para evaluar la gravedad de la depresión. La gravedad global del cuadro clínico se valoró mediante la CGI-S. Para evaluar la mejoría del cuadro clínico se empleó la escala CGI-I. El punto de vista del paciente respecto de la sintomatología global y el malestar psicológico se consideró mediante la aplicación del *Symptom Checklist-90-Revised* (SCL-90-R). Para estimar la apreciación de los pacientes respecto de la gravedad del dolor se utilizó el BPI-SF. Por último, los pacientes manifestaron su apreciación respecto de la mejoría global asociada al tratamiento por medio de la escala PGI-I.

Los resultados de las escalas MADRS y BPI-SF reflejaron el efecto significativamente superior de la duloxetina en comparación con el placebo. Se observó una asociación significativa entre los resultados del SCL-90-R y la gravedad de la depresión apreciada por el observador mediante la MADRS. Al inicio del estudio se halló una asociación entre el puntaje elevado del SCL-90-R correspondiente a los síntomas obsesivo-compulsivos y el puntaje elevado de la MADRS. Luego de 8 semanas, el resultado de esta última se asoció significativamente con el nivel de dolor valorado mediante el BPI-SF. También se verificó una asociación positiva entre el puntaje de la MADRS y la sintomatología obsesivo-compulsiva, la sensibilidad interpersonal y la ansiedad. En cambio, dicho puntaje se asoció de manera negativa con la ansiedad fóbica y la ideación paranoide.

Tanto al inicio del estudio como luego de 8 semanas de tratamiento se verificó una asociación significativa entre el puntaje del SCL-90-R correspondiente a la depresión y el puntaje elevado del BPI-SF del ítem dolor. Igualmente, el puntaje del SCL-90-R correspondiente a la depresión se asoció significativamente con el puntaje elevado del SCL-90-R que correspondía a los síntomas obsesivo-compulsivos y a la sensibilidad interpersonal y con el puntaje bajo relacionado con la ansiedad fóbica. Únicamente en la semana 8 se verificó una asociación significativa entre el puntaje del SCL-90-R correspondiente a la depresión y el puntaje bajo del SCL-90-R relativo a la ideación paranoide.

La gravedad más elevada del dolor al inicio del estudio se asoció con un puntaje superior en el dominio depresivo y un puntaje inferior en el dominio de sensibilidad interpersonal y ansiedad fóbica del SCL-90-R. Luego de 8 semanas de tratamiento se verificó una asociación entre el sexo femenino, el puntaje elevado del dominio de depresión, de somatización y de ansiedad del SCL-90-R y la gravedad mayor del dolor al inicio del estudio. Además, el nivel elevado de afectación del funcionamiento a causa del dolor se asoció con la presencia de un nivel superior de dolor al inicio del estudio, un nivel superior de somatización y de depresión y un nivel inferior de sensibilidad interpersonal y ansiedad según los resultados del SCL-90-R. También se verificó una asociación entre la edad más avanzada y el aumento de la afectación del funcionamiento debido al dolor. Al final del estudio se verificó una asociación entre esta última y la gravedad elevada del dolor, el nivel elevado de somatización y depresión y el nivel bajo de sintomatología paranoide según el resultado del SCL-90-R.

De acuerdo con el resultado de la escala CGI-I, los profesionales consideraron que el 63% de los pacientes tratados con duloxetina y el 42% de los aquellos que recibieron placebo habían mejorado. Según la perspectiva de los pacientes evaluada mediante la escala PGI-I, dicho nivel de mejoría se verificó en el 51% y 31% de los casos,



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

respectivamente. En el 54% de los casos se verificó concordancia entre el resultado de ambas escalas. Sin embargo, en el 35% de los casos los profesionales consideraron que la mejoría había sido superior en comparación con lo informado por los pacientes. Además, en el 11% de los casos el profesional refirió un nivel inferior de mejoría en comparación con lo informado por los pacientes. Los profesionales consideraron una mejoría superior en comparación con los pacientes en el 38% y 33% de los casos de administración de duloxetina o placebo, respectivamente. En cambio, consideraron una mejoría inferior en comparación con los pacientes en el 7% y 13% de los casos, respectivamente. No se verificaron diferencias significativas según la administración de duloxetina o placebo en términos de concordancia entre los profesionales y los pacientes.

Al final del estudio se observó una asociación significativa entre el puntaje más elevado de la escala CGI-I y la disminución más acentuada de la gravedad de la depresión, la menor edad y el descenso del nivel de sensibilidad interpersonal según el resultado del SCL-90-R. No se verificó la misma asociación al considerar el nivel de dolor según el resultado del BPI-SF. Asimismo, se comprobó una asociación entre el puntaje más elevado de la escala PGI-I y la disminución superior del nivel de depresión y de ansiedad según el resultado del SCL-90-R y del nivel de dolor de acuerdo con el resultado del BPI-SF. La impresión más favorable de los profesionales respecto del estado de los pacientes se asoció con una mayor proporción de disminución del puntaje de la MADRS, de la interferencia del dolor con las relaciones interpersonales y de la sensibilidad interpersonal evaluada mediante el SCL-90-R. Por último, el resultado más favorable de la escala CGI-I se asoció con una menor disminución del puntaje correspondiente a la depresión del SCL-90-R y del nivel de dolor evaluado mediante el BPI-SF.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración de duloxetina provoca una mejoría significativa del cuadro clínico en caso de depresión asociada con dolor moderado. Dicha mejoría se verificó al aplicar la escala MADRS y el BPI-SF. Según el resultado del SCL-90-R, los pacientes tratados con duloxetina presentaron una mejoría de los síntomas obsesivo-compulsivos, depresivos, relacionados con la sensibilidad interpersonal, la ansiedad fóbica y la ideación paranoide en comparación con los sujetos que recibieron placebo. Además, la mejoría sintomática asociada con la administración de duloxetina progresó a medida que transcurrió el tiempo.

Los hallazgos obtenidos permiten destacar que las categorías diagnósticas incluidas en el DSM-IV no son entidades absolutamente independientes. Resulta necesario evaluar la presencia de síntomas más allá de los propios del diagnóstico principal de un paciente. Otro aspecto a destacar es el espectro amplio de acción de los antidepresivos que abarca desde los síntomas obsesivo-compulsivos hasta el síndrome disfórico premenstrual.

El resultado del SCL-90-R se correlacionó más con la gravedad de la depresión apreciada por los pacientes que con la gravedad de la depresión considerada por los profesionales. La elevada gravedad de la depresión desde el punto de vista de los pacientes se correlacionó con el resultado del BPI-SF y con el puntaje atribuido a los síntomas obsesivo-compulsivos, a la sensibilidad interpersonal y a la ansiedad. Esto permite sugerir la existencia de una relación entre dichas variables. Además, los dominios psicopatológicos orientados hacia el exterior

como la ansiedad fóbica o la ideación paranoide predijeron un menor nivel de gravedad de la depresión atribuida por los pacientes.

Las percepciones del profesional y del paciente respecto del nivel de mejoría no difirieron significativamente según la administración de duloxetina o placebo. En consecuencia, no es posible atribuir dicha diferencia a los efectos adversos de la duloxetina. Más aun, se informó que la aparición de eventos adversos no afecta significativamente la opinión profesional respecto del nivel de mejoría de los pacientes. Los resultados obtenidos permiten sugerir que a la hora de evaluar la mejoría global, los médicos tienen en cuenta principalmente la disminución de la gravedad de la depresión según su propio punto de vista. Asimismo, consideran la sensibilidad interpersonal y la edad de los pacientes. En cambio, estos últimos toman en cuenta el cambio del nivel de sintomatología depresiva, ansiosa y dolorosa. Este hallazgo coincide con la asociación propuesta entre la depresión, la ansiedad y el dolor crónico. Además, los profesionales realizan el diagnóstico sobre la base de numerosos síntomas pero las evaluaciones posteriores sólo se centran en los síntomas que coinciden con el diagnóstico principal. En cambio, los pacientes no piensan en términos de un diagnóstico principal sino que toman en cuenta diferentes tipos de síntomas a la hora de evaluar la mejoría obtenida. Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que el análisis efectuado fue *post hoc* y que sólo se empleó la MADRS para preciar el punto de vista de los profesionales.

Al evaluar a los pacientes con depresión mayor y dolor moderado, los profesionales consideran principalmente el cambio de la sintomatología depresiva. Por su parte, los pacientes tienen en cuenta el nivel de dolor, depresión y ansiedad. La realización de un diagnóstico principal no debería ser un obstáculo para tener en consideración síntomas concurrentes que no coinciden con dicho diagnóstico a la hora de evaluar la evolución de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104380

11 - El Tabaquismo Podría Asociarse con la Gravedad de la Discinesia Tardía

Diehl A, Reinhard I, Gattaz W y colaboradores

European Psychiatry 24(1):33-40, Ene 2009

El tratamiento antipsicótico puede ocasionar la aparición de discinesia tardía, un efecto adverso caracterizado por movimientos coreoatetósicos incapacitantes. Se postula una asociación entre este trastorno y la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales. No existe un tratamiento efectivo para la discinesia tardía. La disminución de la dosis de antipsicóticos y el cambio por otro agente son las estrategias terapéuticas empleadas, aunque el mejor tratamiento consiste en prevenir la exposición a la medicación y los factores de riesgo. Entre dichos factores se incluye el sexo femenino, la edad, la duración del tratamiento antipsicótico y la dosis administrada. Debe considerarse que la administración de antipsicóticos atípicos se asocia con un riesgo bajo de discinesia tardía en comparación con los agentes típicos.

El tabaquismo sería un factor de riesgo para la aparición de este trastorno. Además, aumentaría la sintomatología psicótica y la dosis necesaria de antipsicótico. Si bien se

halló una asociación significativa entre el hábito de fumar y la discinesia tardía, los estudios al respecto arrojaron conclusiones heterogéneas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la existencia de una correlación entre el nivel de tabaquismo y la gravedad de la discinesia tardía.

El estudio fue observacional y se llevó a cabo en 60 individuos esquizofrénicos que habían recibido antipsicóticos durante al menos 3 meses. Todos presentaban movimientos involuntarios anormales al menos moderados en ausencia de una condición médica que pudiese ocasionarlos. Además, los pacientes debían presentar discinesias periorales, ya que se empleó un dispositivo para medir los movimientos faciales. Se conformaron dos grupos de 30 sujetos tratados con clozapina o antipsicóticos típicos, respectivamente.

La discinesia tardía se evaluó con la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) y mediante un dispositivo de procesamiento digital de imágenes (DPI) que permitió valorar la frecuencia y la amplitud de los movimientos periorales con una sensibilidad elevada. El DPI permitió obtener un índice indicativo de la magnitud de los movimientos que se correlacionó de manera adecuada con los resultados de la AIMS. También se analizó la concentración plasmática de antipsicóticos para corroborar el cumplimiento terapéutico y analizar la asociación entre el tabaquismo y el nivel plasmático de la droga. El nivel de tabaquismo se valoró según lo referido por los pacientes, sus familiares y cuidadores. Por último, el cuadro clínico se evaluó mediante la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) y la *Negative Symptom Rating Scale* (NSRS).

Participaron 36 mujeres y 24 hombres europeos de 35 a 65 años con diagnóstico de esquizofrenia y discinesia tardía. La duración de la enfermedad y la del tratamiento antipsicótico oscilaron entre 15 y 42 años y 14 y 42 años, respectivamente. La concentración plasmática de antipsicóticos fue suficiente en todos los casos. Los puntajes medios de la BPRS y de la NSRS resultaron 19.33 y 15.97, respectivamente. Dichos puntajes se corresponden con un deterioro moderado. El 75% de los pacientes eran fumadores y consumían 20 cigarrillos por día. El puntaje medio total de la AIMS correspondiente a la gravedad de los movimientos anormales fue 10.82. El índice global de gravedad osciló entre 2 y 4 e señaló la presencia de discinesias moderadas. Las discinesias orofaciales fueron las más frecuentes. El resultado de la aplicación del DPI se correlacionó de manera positiva y significativa con el puntaje total de gravedad de la AIMS.

Los pacientes tratados con clozapina habían recibido antipsicóticos típicos durante un período aproximado de 24 meses. En todos los casos, el diagnóstico de discinesia tardía fue anterior al inicio del tratamiento con clozapina. La dosis de esta última fue de 350 a 900 mg/día. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con clozapina o antipsicóticos típicos en cuanto a la edad, el sexo, las características de la enfermedad y el nivel de tabaquismo. Los sujetos adictos al tabaco no recibieron una dosis significativamente superior de antipsicóticos en comparación con los fumadores ocasionales. En coincidencia, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al analizar la concentración plasmática de antipsicóticos.

Se halló una correlación significativa entre el nivel de tabaquismo y la gravedad de la discinesia tardía.

Concretamente, la cantidad de cigarrillos consumidos por día y los años de tabaquismo se asociaron significativamente con el nivel de discinesia verificado mediante el DPI y la AIMS. En cambio, no se encontró correlación alguna entre la edad, el sexo, las características de la enfermedad y el tratamiento y el nivel de discinesia. El resultado de la NSRS se asoció significativamente con el resultado de la AIMS y del DPI. De acuerdo con el análisis de covarianza llevado a cabo, la cantidad de cigarrillos consumidos por día tuvo un efecto significativo sobre el resultado del DPI y de la AIMS.

Luego de 3 meses de la evaluación inicial los autores llevaron a cabo una segunda en el 55% de los participantes. Se efectuó un análisis de covarianza para detectar las diferencias entre ambas oportunidades de evaluación. No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron clozapina y aquellos tratados con antipsicóticos típicos al evaluar la presencia de variaciones en el nivel de discinesias tardías según los cambios del nivel de tabaquismo. No obstante, la cantidad de cigarrillos consumidos por día tuvo un efecto significativo sobre la magnitud de la discinesia tardía.

Los resultados del presente estudio permiten sugerir la existencia de una correlación significativa entre el nivel de tabaquismo y la gravedad de la discinesia tardía en pacientes esquizofrénicos. La cantidad de cigarrillos consumidos en el día presentó una correlación más adecuada con la gravedad de las discinesias en comparación con otros parámetros de evaluación del nivel de tabaquismo. Además, se observó una correlación positiva entre la variación en el nivel de tabaquismo y el cambio de la gravedad de la discinesia tardía. Los resultados coinciden con lo informado en estudios anteriores.

Las características del tratamiento antipsicótico no influyeron sobre la evolución de la discinesia tardía. No obstante, la gravedad de las discinesias fue significativamente inferior entre los pacientes tratados con clozapina en comparación con los que recibían agentes típicos. Además, el nivel de tabaquismo afectó la gravedad de la discinesia tardía en mayor medida en el grupo tratado con antipsicóticos típicos. En este sentido, es posible que la clozapina tenga un efecto protector.

El efecto de la medicación sobre la gravedad de la discinesia tardía no fue significativamente diferente entre los grupos. Este resultado no era esperable ya que los antipsicóticos atípicos se asocian con una probabilidad inferior de provocarla en comparación con los agentes típicos. No obstante, debe considerarse que los pacientes tratados con clozapina que participaron en el presente estudio tenían antecedente de discinesia tardía asociada con el tratamiento con agentes típicos. En consecuencia, los beneficios de la clozapina sobre la discinesia tardía podrían no apreciarse en la población estudiada.

Los síntomas negativos de esquizofrenia se asociaron de manera significativa con la gravedad de la discinesia tardía. La nicotina tiene un efecto positivo sobre el procesamiento sensorial, la memoria de trabajo y la atención selectiva en caso de esquizofrenia. En consecuencia, la asociación entre el aumento del tabaquismo y el incremento de los síntomas negativos podría deberse al empleo de nicotina para contrarrestar dichos síntomas.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores mencionan que no se calculó la dosis total acumulativa de antipsicóticos que recibieron los pacientes. Además, la información obtenida respecto del nivel de tabaquismo podría ser inadecuada ya que los pacientes psiquiátricos generalmente refieren un nivel inferior de consumo de

sustancias en comparación con el consumo real. No obstante, la información fue corroborada por otros informantes.

Aún deben identificarse los mecanismos responsables de la asociación entre las discinesias tardías y el tabaquismo. Es posible que dicha asociación se relacione con el aumento de la actividad dopaminérgica ocasionado por la nicotina. También se postula que los radicales libres que contiene el humo del tabaco pueden dañar las neuronas catecolaminérgicas de los ganglios basales y favorecer la aparición de discinesia tardía. Otra hipótesis planteada enuncia que los fumadores tratados con antipsicóticos presentan un grado elevado de hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos en los sistemas mesolímbico y nigroestriatal. Esto se debería al bloqueo de los receptores dopaminérgicos provocado por los antipsicóticos y a la disminución del recambio de dopamina inducida por la nicotina. Esta teoría coincide con la atribución de las discinesias a la hipersensibilidad nigroestriatal a la dopamina. Por último, debe tenerse en cuenta que el tabaquismo puede acelerar el metabolismo de los antipsicóticos y asociarse con el requerimiento de un aumento de la dosis que contribuye a la aparición de discinesia tardía. No obstante, en el presente estudio los pacientes fumadores no recibían una dosis más elevada de antipsicóticos y no se halló una relación entre la dosis de antipsicótico y la gravedad de las discinesias.

Existe una posible asociación de tipo causa-efecto entre el nivel de tabaquismo y la gravedad de la discinesia tardía. En consecuencia, a la hora de efectuar investigaciones y evaluar su tratamiento debe considerarse el hábito de fumar. Es posible que el tabaquismo potencie el trastorno del movimiento. Es decir, su nivel elevado induciría un aumento de la gravedad de la discinesia tardía. A su vez, el incremento de la gravedad de la discinesia tardía provocaría un consumo mayor de cigarrillos. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre la relación entre el tabaquismo y la gravedad de la discinesia tardía.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/102792

12 - Asociación entre los Rasgos Psicopáticos y el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Fowler T, Langley K, Thapar A y colaboradores

British Journal of Psychiatry 194(1):62-67, Ene 2009

Existe una asociación entre la presencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) durante la infancia y el riesgo de psicopatía durante la juventud. A su vez, los rasgos psicopáticos durante la adolescencia se asocian con una frecuencia elevada de actos delictivos y criminales. Si bien se supone que la psicopatía tiene su origen durante la infancia, los factores de riesgo específicos y su relación con el TDAH son desconocidos. El objetivo del presente estudio fue investigar la presencia de rasgos psicopáticos en pacientes con TDAH y evaluar la asociación entre dichos rasgos y los sucesos adversos vividos durante la infancia.

Participaron 156 adolescentes de 12 a 19 años que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH, tenían un cociente intelectual mayor de 70 y no presentaban trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de Tourette

o alteraciones neurológicas. Los padres de los pacientes fueron entrevistados mediante la versión correspondiente de la *Child and Adolescent Psychiatric Assessment* (CAPA). El propósito fue valorar los síntomas de TDAH, trastorno oposicionista desafiante y trastorno disocial. También se aplicó la *Child Attention Deficit Hyperactivity Disorder Teacher Telephone Interview* (CHATTI) para evaluar el desempeño escolar de los pacientes. Los adolescentes fueron evaluados mediante la CAPA.

Los rasgos psicopáticos fueron evaluados mediante la *Hare Psychopathy Checklist Youth Version* (PCL-YV). Además, se calculó el puntaje de dicha escala correspondiente a la disfunción emocional ya que dicho componente de la psicopatía tendría un origen biológico y una presentación clínica característicos. Las madres de los pacientes completaron un cuestionario diseñado para evaluar datos relacionados con el embarazo y el parto. También se evaluaron características familiares como la presencia de conflictos, la cantidad de hijos y la clase social.

Tuvieron participación 156 familias. Luego de 5 años de seguimiento, el 81% y 31% de los pacientes reunía los criterios para el diagnóstico de TDAH y trastorno disocial, respectivamente. El puntaje medio correspondiente al TDAH obtenido en las evaluaciones inicial y de seguimiento fue 14.7 y 12.2, respectivamente. En cuanto a la sintomatología de trastorno disocial, los puntajes correspondientes fueron 0.9 y 2, respectivamente. El puntaje medio total correspondiente a la psicopatía fue 5.91, valor más elevado en comparación con lo informado en estudios anteriores. No obstante, dicho puntaje no superó el puntaje empleado para definir la presencia de psicopatía en adultos. El puntaje medio correspondiente a la disfunción emocional fue 1.00, valor superior al informado en investigaciones anteriores. El puntaje total de psicopatía y el correspondiente a la disfunción emocional se asociaron de manera significativa con la presencia de síntomas característicos de trastorno disocial. Además, el puntaje total relacionado con la psicopatía se asoció con la gravedad de los síntomas de TDAH.

El tabaquismo materno durante el embarazo se asoció significativamente con los puntajes correspondientes a la psicopatía y a la disfunción emocional. No obstante, al tener en cuenta la presencia de trastorno disocial y síntomas de TDAH del adulto en la madre, la correlación sólo resultó significativa para el puntaje total de psicopatía. Se observó una asociación entre el antecedente de complicaciones durante el parto y el puntaje correspondiente a la disfunción emocional. Dicha relación también se verificó al tener en cuenta los síntomas de trastorno disocial. No obstante, la asociación entre el antecedente de complicaciones durante el parto y el puntaje total correspondiente a la psicopatía no fue significativa. No se halló asociación alguna entre el estado civil de los padres, el nivel socioeconómico o la estructura familiar y el puntaje total de psicopatía. Sin embargo, el antecedente de conflictos familiares durante la infancia se relacionó con dicho puntaje, aunque la asociación no fue significativa al considerar la gravedad de los síntomas de TDAH o de trastorno disocial. No se observó una relación entre el antecedente de conflictos familiares y el nivel de disfunción emocional. Los autores sugieren que la asociación observada entre los conflictos familiares y el nivel de psicopatía se debería a la vinculación entre la psicopatía y el trastorno disocial.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la población de pacientes evaluada presentó un nivel elevado de psicopatía y disfunción emocional. Este resultado coincide

con la asociación mencionada entre el TDAH durante la infancia y los trastornos psicopáticos en etapas posteriores de la vida. Dado que no existe un punto de corte para definir la presencia de psicopatía en adolescentes al aplicar la PCL-YV, no es posible afirmar que los niños con TDAH serán psicópatas en su adolescencia. No obstante, el antecedente de TDAH se asoció con un nivel elevado de rasgos psicopáticos y disfunción emocional. La relación entre el puntaje total correspondiente a la psicopatía y el TDAH no se debería a la gravedad de este trastorno sino a la relación entre los rasgos psicopáticos y los síntomas de trastorno disocial.

El tabaquismo materno durante el embarazo se asoció con el puntaje correspondiente al nivel total de psicopatía y a la disfunción emocional. Esta asociación podría deberse a las características antisociales maternas, aunque los resultados obtenidos no permiten apoyar dicha hipótesis. En estudios previos se informó una asociación entre el tabaquismo materno durante el embarazo y la presencia de TDAH y conductas delictivas y antisociales en los hijos. Es posible que dicha relación guarde un vínculo parcial con la presencia de rasgos psicopáticos en los hijos. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas. En el presente trabajo se observó una relación entre las complicaciones durante el parto y la presencia de disfunción emocional asociada con psicopatía. Este hallazgo es importante dado que existe interés acerca de la relación entre el daño cerebral temprano, especialmente en la corteza prefrontal y la amígdala, y la presencia de psicopatía. A propósito, se propuso que la falta de reactividad emocional característica de los pacientes con un puntaje elevado correspondiente a la disfunción emocional puede ser el mecanismo responsable de la conducta antisocial relacionada con la psicopatía.

Los resultados no permiten afirmar una relación entre los rasgos psicopáticos y los eventos adversos familiares en caso de TDAH. En cambio, se observó una asociación entre la presencia de trastorno disocial y los problemas familiares. Esto coincide con lo informado en estudios anteriores. Es posible que el estilo de crianza y el nivel socioeconómico sean importantes respecto de la presencia de trastornos de alteración de conducta en los niños. El papel de los conflictos familiares respecto de la aparición de psicopatía no queda claro. Algunos autores proponen que la psicopatía es innata, en tanto que otros consideran que la exposición a conflictos familiares es un factor determinante. Los autores del presente estudio sugieren que los síntomas de trastorno disocial se relacionan con los conflictos familiares en mayor medida que los rasgos psicopáticos de los pacientes con TDAH.

La disfunción emocional sería el mecanismo mediante el cual la psicopatía acarrea una conducta antisocial. Debido a que la disfunción emocional es un aspecto importante de la psicopatía, es necesario evaluar si los factores que favorecen dicha disfunción son similares a los que favorecen la psicopatía. De acuerdo con los resultados de esta investigación, el patrón de correlaciones entre los factores que predisponen a la aparición de ambos cuadros no es idéntico. Por ejemplo, el antecedente de tabaquismo materno durante el embarazo se relacionó con el puntaje correspondiente a la psicopatía pero no con el puntaje asociado con la disfunción emocional. En cambio, las complicaciones durante el parto sólo se asociaron con la

disfunción emocional. No obstante, las complicaciones durante el parto podrían indicar una vulnerabilidad genética y biológica preexistente y no un factor de riesgo causal. Debe considerarse que el índice de complicaciones perinatales subyace al riesgo genético de padecer otros trastornos del neurodesarrollo como el autismo.

Los niños con TDAH presentan un nivel de psicopatía superior en comparación con el esperado. Sin embargo, no pueden considerarse psicópatas. El nivel de psicopatía se relacionaría con el antecedente de eventos prenatales y perinatales adversos. En cambio, los conflictos familiares no guardarían relación con los rasgos psicopáticos observados entre los pacientes con TDAH.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102695

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr. lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD Nº	Título	Dirección
A	Disfunciones Ejecutivas en Adultos...	• Dr. Roberto Rodríguez-Jiménez. Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Psiquiatría, 28041, Madrid, España
1	Prevalencia Elevada de Síndrome...	• Dr. M. García Portilla. Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Oviedo, 33006, Oviedo, España
2	Comparación entre Drogas Antipsicóticas...	• Dr. S. Leucht. Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, 81675, Munich, Alemania
3	El Gen CNR1 como Factor Farmacogenético...	• Dr. P. Gorwood. INSERM U675, Faculty of Medicine Bichat (IFR02), 75018, París, Francia
4	Consecuencias del Dolor en el Trastorno...	• Dr. J. Hartford. Hartford Research Group, OH 45227, Cincinnati, Ohio, EE.UU.
5	Conducta Matutina y Vespertina en Niños...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
6	Niveles Matutinos de Cortisol y Factores...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
7	Comparación Neuropsicológica entre la...	• Dr. F. Karadag. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Psychiatry Department, Denizli, Turquía
8	Factores de Riesgo de Depresión Episódica...	• Dr. T. Huurre. National Public Health Institute, FIN-00300, Helsinki, Finlandia
9	Utilidad de la Aplicación de un Programa...	• Dr. M. Skouroliakou. Harokopio University, Atenas, Grecia
10	Limitaciones Inherentes a los Sistemas...	• Dr. K. Demyttenaere. Catholic University of Leuven, University Psychiatric Center, 3000, Leuven, Bélgica
11	El Tabaquismo Podría Asociarse con la...	• Dr. A. Diehl. University of Heidelberg, Central Institute of Mental Health, Mannheim, Alemania
12	Asociación entre los Rasgos Psicopáticos...	• Dr. A. Thapar. Cardiff University, Cardiff, Reino Unido

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cómo es la prevalencia de síndrome metabólico entre los pacientes con trastorno bipolar?	A) Superior en comparación con la observada en la población general. B) Inferior en comparación con la observada en la población general. C) Similar en comparación con la observada en la población general. D) La prevalencia es siempre nula.
2	¿Qué factores deben tenerse en cuenta a la hora de tratar a un paciente esquizofrénico con antipsicóticos?	A) Las características de los pacientes. B) La eficacia de las drogas y los efectos adversos posiblemente asociados. C) El costo de las posibles drogas a administrar. D) Todas son correctas.
3	Señale la respuesta correcta respecto del papel del gen CNR1 en pacientes esquizofrénicos:	A) Puede tener un papel específico respecto de la respuesta al tratamiento antipsicótico. B) Se relacionaría con la vulnerabilidad a la aparición de la enfermedad. C) No se relacionaría con la vulnerabilidad a la aparición de la enfermedad. D) A y C son correctas.
4	¿Cuál de los siguientes efectos se esperaría observar en un paciente con dolor asociado al trastorno de ansiedad generalizada tratado con duloxetine?	A) Aumento del dolor. B) Disminución del dolor y mejoría del funcionamiento. C) Disminución del funcionamiento. D) Ninguno de los anteriores
5	Señale la opción correcta sobre la administración de atomoxetina en caso de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH):	A) Mejora la conducta vespertina pero empeora la conducta matutina. B) Sólo mejora la conducta matutina de los pacientes. C) Empeora la conducta matutina de los pacientes. D) Mejora la conducta matutina y vespertina de los pacientes.
6	Indique la opción correcta respecto del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal (HHS):	A) Funciona igual en ambos sexos. B) El nivel de cortisol siempre es más bajo entre las mujeres. C) La pubertad no afecta el funcionamiento del eje. D) El eje funciona diferente según el sexo, especialmente durante la pubertad.
7	Señale la opción correcta sobre el perfil neuropsicológico de los pacientes esquizofrénicos:	A) Se asemeja al de los pacientes con TOC en comorbilidad con esquizofrenia. B) Es significativamente mejor que el perfil de los pacientes con TOC y esquizofrenia. C) Es significativamente peor que el perfil de los pacientes con TOC y esquizofrenia. D) Ninguna es correcta.
8	¿Qué debe hacerse ante la presencia de síntomas de depresión subclínica en adolescentes?	A) Es un fenómeno normal de ese período de la vida que no requiere tratamiento. B) Idear una intervención terapéutica específica. C) No intervenir terapéuticamente, dado que las consecuencias no son negativas. D) Ninguna es correcta.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Superior en comparación con la observada en la población general.	El trastorno bipolar se asocia con una prevalencia de síndrome metabólico superior en comparación con la observada en la población general.	A
2	Todas son correctas.	Los profesionales deben individualizar el tratamiento antipsicótico según las características de los pacientes esquizofrénicos y la eficacia, los efectos adversos y el costo de las posibles drogas a administrar.	D
3	A y C son correctas.	El gen CNR1 puede tener un papel específico respecto de la respuesta al tratamiento antipsicótico, pero no se relacionaría con la vulnerabilidad a la aparición de la esquizofrenia.	D
4	Disminución del dolor y mejoría del funcionamiento.	La administración de duloxetine es clínicamente eficaz para reducir los síntomas dolorosos y mejorar el funcionamiento de estos pacientes.	B
5	Mejora la conducta matutina y vespertina de los pacientes.	La conducta matutina y vespertina de los niños y adolescentes con TDAH mejora al administrar tratamiento con una dosis diaria de atomoxetina.	D
6	El eje funciona diferente según el sexo, especialmente durante la pubertad.	El nivel más elevado de cortisol observado entre las mujeres permite sugerir que el eje HHS no funciona igual en ambos sexos, especialmente durante el período próximo a la pubertad.	D
7	Se asemeja al de los pacientes con TOC en comorbilidad con esquizofrenia.	El perfil neuropsicológico de los pacientes esquizofrénicos no fue significativamente diferente del perfil observado en caso de comorbilidad entre esquizofrenia y TOC.	A
8	Idear una intervención terapéutica específica.	Es importante identificar los síntomas de depresión subclínica entre los adolescentes y considerar intervenciones específicas para cada caso.	B