

Serie Salud Mental

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 13, Número 1, Febrero 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 3

Artículos distinguidos

A - Aspectos Epidemiológicos de la Población Ambulatoria en el Servicio de Psiquiatría de un Hospital General
José Faccioli, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Respuesta Temprana al Tratamiento Antipsicótico como Indicador Clínico de Respuesta Posterior en Caso de Esquizofrenia
Kinon BJ, Chen L, Kane JM y colaboradores
Neuropsychopharmacology
35(2):581-590, Ene 2010..... 9

2 - Asociación entre los Rasgos de Tipo Autístico y de Internalización Durante la Infancia: Estudio Longitudinal Realizado en Mellizos
Hallett V, Ronald A, Rijdsdijk F y Happé F
American Journal of Psychiatry
167(7):809-817, Jul 2010..... 11

3 - Incidencia y Predictores de Intento de Suicidio en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor: Estudio Prospectivo de 5 Años de Duración
Holma KM, Melartin TK, Isometsä ET y col.
American Journal of Psychiatry
167(7):801-808, Jul 2010..... 13

4 - Comparación entre la Atomoxetina y el Metilfenidato para Mejorar los Síntomas Principales del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Metanálisis de Comparación Directa
Hazell PL, Kohn MR, van Wyk GW y col.
Journal of Attention Disorders Sep 2010..... 15

5 - Eficacia y Seguridad del Empleo Complementario de Ezogabina (Retigabina) en la Epilepsia Parcial Refractaria
Brodie MJ, Lerche H, Mansbach H y col.
Neurology 75:1817-1824, Nov 2010..... 16

6 - Déficit Volumétrico Cerebral Relacionado con la Impulsividad en Caso de Comorbilidad entre la Esquizofrenia y las Adicciones
Schiffer B, Müller BW, Gizewski ER y col.
Brain 133(10):3093-3103, Nov 2010..... 18

7 - Aparición de Síntomas Neuropsiquiátricos y Trastornos Psiquiátricos en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Leve y Subtipos de Deterioro Cognitivo Leve
Di Iulio F, Palmer K, Spalletta G y col.
International Psychogeriatrics
22(4):629-640, Jun 2010..... 20

8 - Hijos de Padres con Psicosis Afectivas y no Afectivas: Estudio Longitudinal sobre Problemas Conductuales
Donatelli JL, Seidman LK, Buka SL y col.
American Journal of Psychiatry
167(11):1331-1338, Nov 2010..... 22

Novidades seleccionadas

9 - Frecuencia Elevada de Dolor en Pacientes con Depresión
Demyttenaere K, Reed C, Grassi L y col.
Journal of Affective Disorders
125(1-3):53-60, Sep 2010..... 24

10 - La Olanzapina Presenta un Efecto Neuroprotector
Lee JG, Cho HY, Kim YH y col.
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry
34(6):1001-1006, Ago 2010..... 25

11 - La Duloxetina es Util en Pacientes con Depresión Grave
Brecht S, Desai D, Guelfi JD y col.
Journal of Clinical Psychiatry Sep 2010..... 27

Contacto Directo..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas Correctas..... 30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Salud Mental, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Adicciones.....	6
Atención Primaria.....	8
Enfermedades Degenerativas.....	10
Epidemiología.....	A
Farmacología.....	1, 4, 5, 10, 11
Farmacología Clínica.....	1, 4, 5, 10, 11
Geriatría.....	7
Gerontopsiquiatría.....	7
Medicina Familiar.....	8
Medicina Farmacéutica.....	1, 4, 5, 10, 11
Medicina Interna.....	7
Neuroimágenes.....	6
Neurología.....	5-7, 10
Pediatría.....	2, 8
Pediatría Preventiva.....	8
Psicofarmacología.....	1, 4, 11
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	1, 3, 6-11
Psiquiatría Infantojuvenil.....	2, 4
Salud Pública.....	A
Toxicología.....	6





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

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 Drut, 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 Jovitis †,
Miguel A. Larguía, 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. Pihue †,
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/
Trabalhos Destacados y Temas Maestros son
marcas y procedimientos internacionalmente
registrados por la Sociedad Iberoamericana
de Información Científica. Prohibida 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
Andrés Zubrzycki

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 Call, José Eduardo Carreño Rendueles, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Eduardo Cuenca Fernández, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrre, Patricio Fischman, Jorge García Badaracco, José Giner, Leonardo Gojman, Isaac Guz, Teresinha Fatima Hassan, Deitos, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Andrea Márquez López Mato, Miguel Márquez, Miguel Angel Materazzi, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazari, 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 Psiquiátrica 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 Psiquiatria
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.siicsalud.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 - Aspectos Epidemiológicos de la Población Ambulatoria en el Servicio de Psiquiatría de un Hospital General



José Faccioli, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Médico de planta, Hospital Italiano de Buenos Aires; Docente adscripto a la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/autorb.php/116561



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

Abstract

In recent decades, the successive versions of DSM-IV and ICD-10, have contributed to a greater diagnostic consistency in the field of psychiatry, thereby facilitating the search for epidemiological data on mental disorders affecting our populations. While a great number of papers are particularly related to specific psychiatric diseases, only a few studies reflect the outpatient psychiatric clinical practice covering all mental health disorders. The aim of this descriptive and exploratory study is to obtain epidemiological data on the outpatient psychiatric population, their prevalent diagnoses and the associated stressors, in order to guide future therapeutic approaches. The methodology used was a survey of 1 928 medical records of patients evaluated by admission physicians -all of them experienced clinical psychiatrists- who shared a common theoretical framework.

En los últimos tiempos se han producido pocos artículos acerca de epidemiología psiquiátrica abarcativa de los trastornos mentales, especialmente cuando se intenta abordar la consulta en general y no la epidemiología específica de algún trastorno en particular o las afecciones mentales de determinado grupo etario o sexo en especial.

Estas características de los trabajos epidemiológicos podrían atribuirse a que la tarea resulta "lenta y trabajosa"¹ y a que los trabajos con los que se cuenta suelen haber sido objeto de críticas debido a las diferencias de los muestreos, la composición de los grupos etarios, los criterios diagnósticos aplicados, los instrumentos utilizados y los períodos históricos cubiertos,² que inciden en la validez y comparabilidad de los resultados. Parecería que todos estos factores no suelen motivar lo suficiente nuevas búsquedas epidemiológicas de orden más general, a pesar de que las propuestas de nomenclaturas diagnósticas actuales, la aparición de herramientas de medición específicamente elaboradas y altamente confiables, así como el avance de la estadística

Resumen

En las últimas décadas, la aparición de las sucesivas versiones del DSM-IV y la CIE 10 han contribuido a una mayor coherencia diagnóstica en el ámbito de la psiquiatría, favoreciendo así la búsqueda de datos epidemiológicos alrededor de los trastornos mentales que afectan a nuestras poblaciones. En tanto numerosos trabajos se abocan a trastornos específicos, escasos trabajos reflejan la consulta ambulatoria que abarque todas las patologías de la salud mental. El objetivo de este estudio de carácter descriptivo y exploratorio es obtener datos epidemiológicos de la población consultante, los diagnósticos prevalentes y los factores estresantes asociados para orientar los posibles abordajes terapéuticos. La metodología utilizada fue el relevamiento de 1 928 historias clínicas de los pacientes evaluados por los médicos admisores, psiquiatras de larga trayectoria clínica y que comparten un marco teórico común.

e informática actuales favorecen que estos estudios sean posibles.

Este trabajo está inspirado en evaluaciones anteriores que realizamos en 1978 y 1995.⁶ Ha sido facilitado en esta ocasión por una mayor coherencia diagnóstica resultante de los códigos compartidos por los profesionales de nuestro servicio en el uso del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) y su incidencia en la mayor sistematización de los datos recogidos en las historias clínicas de admisión a partir de nuestra experiencia anterior.

Hemos procedido en esta oportunidad a evaluar, además, los factores desencadenantes de los trastornos, prefiriendo una modalidad más sistemática de agrupación de los motivos de consulta a partir de la Escala de Sucesos de Paykel.³

Objetivos

Analizar las características demográficas de la población consultante. Categorizar a los pacientes que consultan por primera vez o son readmitidos. Detectar la presencia de enfermedad orgánica asociada. Detectar la presencia de antecedentes familiares psiquiátricos. Determinar la existencia o no de factores estresantes en los pacientes consultantes.

Participaron en la investigación: Carlos Finkelsztein, Alfredo Job, Mónica Guinzbourg de Braude, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Observar los factores estresantes con mayor prevaencia entre los pacientes consultantes. Dejar constancia de los diagnósticos y el tipo de tratamiento indicado.

Metodología

Recolección de datos

Se incluyeron todos los pacientes ambulatorios consultantes del Hospital Italiano durante 2007, mayores de 16 años de edad, lo que representa un total de 2 012 pacientes. Se excluyeron aquellas consultas que no contaron con la información completa, por lo que finalmente en esta presentación los datos pertenecen a 1 928 pacientes. El umbral etario aplicado es similar al utilizado en otros estudios epidemiológicos diseñados para identificar las enfermedades padecidas por la población adulta.²

La información fue volcada en una base de datos informatizada (SPSS)⁴ a partir de la cual se procesaron los datos.

Para la valoración de los factores estresantes, se utilizó la Escala de Sucesos de Vida de Paykel,³ que se presenta en el Anexo I.

Las variables analizadas son: sexo, edad, estado civil, nivel educativo, ocupación, lugar de residencia, nacionalidad, enfermedad orgánica asociada, antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, tipo de tratamiento indicado, diagnóstico y factor estresante asociado.

Resultados

Características demográficas

La mayoría de la población consultante es argentina (90.3%) y sólo un 9.7% es extranjero. El 77.3% reside en la ciudad de Buenos Aires, en tanto que sólo el 20.8% pertenece a las adyacencias de la ciudad y un 1.9% al interior del país. Por lo tanto, la muestra es representativa de la población de una gran ciudad.

La media de edad en nuestra muestra es de 44.27 años, con una desviación estándar de 2.04. A diferencia de otros trabajos que tienen una distribución más homogénea por segmento etario, en nuestro grupo la población consultante es definitivamente perteneciente a la etapa final de la edad joven (36.3%).

Dado que nuestro Servicio recibe pacientes a partir de los 16 años, es importante tener en consideración que esta franja etaria tiene una menor extensión y por ende los pacientes pueden estar afectados por menos factores estresantes que en las restantes etapas de la vida. En nuestro caso, tomamos dentro de esta franja a sujetos sólo entre 16 y 21 años, a diferencia de los otros segmentos que abordan un promedio de 20 años (adultez joven y media).

En relación con la distribución de la consulta por sexos, 70.2% son mujeres y 29.8% varones. Este porcentaje coincide con los hallazgos encontrados frecuentemente en los estudios epidemiológicos, donde se observa una mayor frecuencia de consulta por parte del sexo femenino.

El predominio de la consulta por parte de las mujeres es coincidente en nuestra muestra con la realizada por Gola y col.¹ en 1999 en hospitales municipales y con los datos proporcionados en diversos países.

Las consultas corresponden mayoritariamente a personas solteras (45.5%), seguidas por las casadas, que alcanzan un 32.1%. Las personas separadas o viudas representan un pequeño segmento de la consulta (11.2%). El estado civil resulta compatible con las franjas etarias de mayor consulta.

Anexo I Escala de Sucesos de Vida (Paykel, 1983)

1. Fallecimiento de un hijo
2. Muerte de esposa/a
3. Sentencia de cárcel
4. Muerte de familiar cercano
5. Infidelidad conyugal
6. Dificultad financiera, Quiebra, Deuda importante
7. Fracaso laboral
8. Incendio
9. Interrupción de embarazo, Aborto espontáneo o no esperado
10. Divorcio
11. Separación marital debido a peleas
12. Citación judicial debido a violación seria de la ley
13. Embarazo no deseado
14. Hospitalización de un miembro de la familia (enfermedad grave)
15. Desempleo (al menos 1 mes)
16. Muerte de amigo cercano
17. Disminución de incentivo laboral sin acuerdo
18. Enfermedad orgánica personal importante, (hospitalización o más de 1 mes de licencia)
19. Comienzo de una relación extramarital
20. Pérdida de objeto personal valioso
21. Pleito judicial
22. Fracaso académico (curso o examen importante)
23. Casamiento de un menor en contra del deseo de padres quienes responden
24. Ruptura de noviazgo o compromiso
25. Incremento de discusiones conyugales
26. Incremento de disputa con familiar que cohabita
27. Incremento de disputa con novio/a
28. Sacar un crédito/préstamo importante (más de la mitad de los ingresos anuales)
29. Reclutamiento militar de un hijo
30. Discusión con compañero de trabajo
31. Discusión con miembro de la familia no conviviente
32. Migración a otro país
33. Menopausia
34. Dificultades financieras moderadas (incremento de expensas o impuestos)
35. Separación de persona significativa (amigo o familiar)
36. Rendir un examen importante
37. Separación marital de mutuo acuerdo
38. Cambio en horarios laborales (horas extras o segundo trabajo)
39. Inclusión de familiar o nuevo integrante en el hogar
40. Jubilación
41. Cambio en las condiciones laborales (nuevo sector o nuevo jefe)
42. Cambio en el estatuto del trabajo
43. Interrupción de noviazgo (de al menos 3 meses de duración)
44. Mudanza a otra ciudad
45. Cambio de escuela
46. Terminación de estudios académicos full time (graduación o abandono)
47. Alejamiento de los hijos del hogar (por estudios, trabajo, etc.)
48. Reconciliación marital (luego de que un integrante dejó la casa)
49. Violación legal menor
50. Nacimiento de un hijo vivo (para la Madre)
51. Esposa que deviene embarazada
52. Casamiento
53. Ascenso (promoción)
54. Enfermedad personal física menor (requiere atención)
55. Mudanza en la misma ciudad
56. Nacimiento o adopción de hijo (para el Padre)
57. Comienzo de ciclo educativo (tiempo completo o parcial)
58. Compromiso del hijo
59. Comprometerse
60. Embarazo deseado
61. Casamiento del hijo con aprobación de los padres
62. Ausencia de factor estresante
63. Factor estresante ausente en la lista

Los niveles educativos son predominantemente medios. Es escasa la población consultante que cuenta sólo con estudios primarios, siendo ésta una característica significativa en relación a que nuestra población pertenece a sectores medios de la sociedad cuando se toman en cuenta niveles educativos y de remuneración económica.

El 49%, o sea casi la mitad de la población consultante, se encuentra activa en el ámbito laboral. El porcentaje de desocupados es proporcionalmente muy bajo y los otros segmentos se distribuyen en proporciones equivalentes, incidiendo el sexo en el caso de las amas de casa y la condición de estudiante para el segmento joven. Esto es compatible con que se trata de un sistema de cobertura paga y con que eventualmente los consultantes están cubiertos a través de contratos de obras sociales. La condición de empleo en ambos casos parece ser uno de los sesgos de inclusión importantes que caracteriza a nuestra población.

Admisión y readmisión

Con respecto a la consulta, si es por primera vez o una readmisión, el 79.3% consulta por primera vez y el 20.7% son pacientes readmitidos por el servicio. En nuestro caso, nos pareció importante establecer esta diferenciación a los efectos de instaurar criterios de readmisión y de detectar qué tipo de patologías registra el reingreso, constituyendo así cuadros de evolución crónica o resistente al tratamiento.

Enfermedad orgánica asociada

Dado que nuestro Servicio de Psiquiatría pertenece a un hospital general, nos pareció interesante indagar en las posibles comorbilidades de los trastornos psicopatológicos con otros trastornos somáticos.

En nuestra muestra, las enfermedades cardíacas son las que con mayor frecuencia concurren dentro del bajo porcentaje que representan las enfermedades orgánicas. A ello le siguen los pacientes con trastornos oncológicos, constituyendo ambas patologías las que mayor incidencia y prevalencia tienen actualmente en la salud general de la población.

Factores estresantes

En este punto, tal como indicamos anteriormente, utilizamos la Escala de Paykel (véase Anexo I)³ para organizar los motivos

de consulta, asociándolos según los relatos de los pacientes a los factores estresantes que generaban la sintomatología. Preferimos, en un segundo momento, agruparlos por categorías para evitar la dispersión estadística.

Los factores que promueven la consulta se asocian básicamente con problemas sociofamiliares. En segundo lugar figuran los problemas de salud y en tercer lugar los duelos, quizá por las vivencias de desamparo que éstos generan y que pueden a su vez favorecer el pedido de ayuda. El porcentaje de pacientes que consultan sin presentar un factor desencadenante es significativo.

Hemos tenido que agregar ítem complementarios que no habían sido contemplados en la escala original de sucesos de vida de Paykel³ de 1983, asociados a hechos sociales traumáticos vinculados a la violencia, abusos, secuestros y robos u otros daños padecidos en el ámbito familiar o social que no encuentran registro en la escala mencionada.

Los acontecimientos sociofamiliares afectan especialmente a la franja de adultez media (162) y joven (155), disminuyendo en mayores de 65 años y en jóvenes menores de 21 años.

Le siguen en orden de importancia los aspectos de escolaridad, especialmente en los sujetos más jóvenes: 32 en la franja de 16 a 21 años y 29 en los de 22 a 40 años.

Tanto la salud como las relaciones afectivas –especialmente, en este caso, de pareja– afectan de la misma manera a los jóvenes, pero los factores estresantes o preocupaciones relacionadas con problemas de salud aumentan con la edad, alcanzando su máxima expresión en el período central de la vida, ya sea por causa de salud de familiares cercanos o salud propia. El tema de los duelos también aumenta con la edad, alcanzando cifras considerables en la edad media de la vida, disminuyendo luego en la tercera edad.

La relación entre los factores estresantes y el sexo parece en todos los casos afectar más a las mujeres. En los distintos factores estresantes: trabajo, escolaridad, finanzas, salud, duelo, mudanzas, relaciones de pareja o convivencia, acontecimientos sociofamiliares e incluso robos, el sexo femenino parece ser singularmente favorable a padecer, registrar y demostrar mayor vulnerabilidad.

Diagnóstico de eje I

Es importante destacar que casi todos los pacientes evaluados fueron diagnosticados con algún trastorno en el eje I o código Z, que merece especial atención profesional, de acuerdo con lo establecido por el DSM-IV. Categorizamos como problema biográfico (DSM-IV Z60.9 V62.89) cuando el objeto de atención clínica es un problema asociado con una etapa del desarrollo o con otra circunstancias de la vida que no se debe a un trastorno mental o que, si es debido a un trastorno mental, es lo bastante grave como para merecer atención clínica independiente. Los ejemplos incluyen problemas asociados con la incorporación al colegio, el abandono del control de los padres, el comienzo de una nueva profesión y los conflictos relacionados con el matrimonio, el divorcio y la jubilación.

Dentro el eje I, en primer orden, los trastornos adaptativos son la consulta más frecuente, y en segundo lugar, los trastornos del estado de ánimo, seguidos por los de ansiedad.

La alta frecuencia de las consultas por ansiedad y depresión parece ser el eje de la atención psiquiátrica actual. Un porcentaje importante también consulta por motivos sociofamiliares categorizados en el código Z, entre ellos los problemas biográficos.

Tabla 1. Características demográficas.

		Frecuencia	Porcentaje
Nacionalidad	Argentina	1 741	90.3%
	Extranjera	187	9.7%
	Total	1 928	100.0%
Edad	Hasta 21	243	12.6%
	22-40 años	700	36.3%
	41-65 años	597	31.0%
	66-85 años	372	19.3%
	Más de 85 años	16	0.8%
	Total	1 928	100.0%
Sexo	Femenino	1 353	70.2%
	Masculino	575	29.8%
	Total	1 928	100.0%
Estado civil	Soltero	878	45.5%
	Casado	619	32.1%
	Separado	215	11.2%
	Viudo	216	11.2%
	Total	1 928	100.0%
Nivel educativo	Primario incompleto	53	2.7%
	Primario completo	195	10.1%
	Secundario incompleto	181	9.4%
	Secundario completo	492	25.5%
	Terciario incompleto	88	4.6%
	Terciario completo	236	12.2%
	Universitario incompleto	409	21.2%
	Universitario completo	274	14.2%
	Total	1 928	100.0%
Ocupación	Ama de casa	334	17.3%
	Estudiante	348	18.0%
	Trabajador	897	46.5%
	Jubilado	190	9.9%
	Desocupado	114	5.9%
	Otro	20	1.0%
	Estudia y trabaja	25	1.4%
	Total	1 928	100.0%
Lugar de residencia	Capital Federal	1 490	77.3%
	Gran Buenos Aires	401	20.8%
	Interior del país	37	1.9%
	Total	1 928	100.0%
Admisión	Primera vez	1 529	79.3%
	Readmisión	399	20.7%
	Total	1 928	100.0%

Los trastornos alimentarios y por adicciones suelen iniciarse durante la primera fase de la juventud, pero en nuestro caso presentan igualmente cifras altas en la franja de 22 a 40 años. En relación a los trastornos alimentarios, la cifra disminuye en el segmento de mediana edad, o sea de 41 a 65 años, en tanto que en el caso de las adicciones, esta disminución no resulta tan significativa. Debemos aclarar que en nuestra muestra las edades promedio superan las medias de que informan otros trabajos sobre algunas patologías específicas como los trastornos alimentarios y las adicciones, denotando la evolución crónica de los trastornos mencionados.

La mayor cantidad de trastornos adaptativos afecta especialmente a la adultez joven o sea la franja entre 22 y 40 años.

De manera similar, los trastornos de ansiedad, los biográficos y conyugales afectan primordialmente a esta franja etaria.

Sería importante diferenciar dentro de los trastornos afectivos cuántos corresponden a la tercera edad, toda vez que las categorías asociadas a trastornos cognoscitivos parecen haberse refinado, desplazando a los anteriores.

Los trastornos de este último tipo comienzan durante la mediana edad, pero se tornan más relevantes a partir de los 65 años.

Con excepción de los trastornos por adicción, con mayor prevalencia en el sexo masculino, la totalidad de los trastornos registrados afecta preferentemente a las mujeres.

Tipo de tratamiento indicado

A nivel de los abordajes actuales, tanto las diferentes formas de psicoterapia como la medicación constituyen los pilares de la terapéutica psiquiátrica actual. Es probable que la baja incidencia de derivaciones a internación responda a que las patologías graves en episodios agudos generalmente entran a consulta por el sistema de guardias. Las patologías psicóticas de evolución crónica forman parte más bien de la inclusión dentro de un hospital de día o son institucionalizadas, y no son las consultas más habituales en un consultorio externo. También nos parece relevante la existencia de un grupo que –aunque limitado en número– abandona los tratamientos.

Las patologías que presentaron mayor prevalencia de readmisión en nuestra muestra fueron los trastornos adaptativos, seguidos por los trastornos del estado de ánimo y, en tercer lugar, las adicciones.

Conclusiones

Dado que a nivel mundial, y por ende también en nuestro país, son escasos los estudios

epidemiológicos sobre consulta general en psiquiatría, nos ha parecido útil abocarnos a realizar esta búsqueda, que nos brinda un panorama actualizado acerca de la consulta ambulatoria actual.

En relación con otros estudios,² y en coincidencia con lo observado por estos autores, constatamos que nuestra población podría ser representativa de las patologías de consulta de las grandes urbes o ciudades industrializadas del mundo occidental. No obstante, es importante aclarar que por la procedencia y constitución de nuestro grupo de pacientes consultantes es necesario tomar en consideración estos factores como posibles sesgos por pertenecer a un sector de clase media, tanto por su nivel educativo, como por su situación económica, con un alto porcentaje de población laboralmente activa.

En coincidencia con los umbrales etarios de otros estudios similares,² la mayor frecuencia de consultas coincide también con las documentadas por estos autores, afectando

Tabla 2. Enfermedades orgánicas asociadas.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Alergias y asma	44	2.3	2.3	2.3
Cáncer	80	4.1	4.1	6.4
Cefalea	15	0.8	0.8	7.2
Gastritis	19	1.0	1.0	8.2
Hipercolesterolemia	7	0.4	0.4	8.6
Colon irritable	13	0.7	0.7	9.2
Diabetes	30	1.6	1.6	10.8
Enfermedad de Parkinson	4	0.2	0.2	11.0
Hepatitis	18	0.9	0.9	11.9
Alteraciones tiroideas	37	1.9	1.9	13.8
Infección por VIH	4	0.2	0.2	14.1
Hipertensión arterial y cardiopatías	142	7.4	7.4	21.4
Psoriasis	6	0.3	0.3	21.7
Enfermedades neurológicas	30	1.6	1.6	23.3
Enfermedad orgánica no declarada	1 479	76.7	76.7	100.0
Total	1 928	100.0	100.0	

Tabla 3. Eje I.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
TCA	72	3.7	3.7	3.7
Adicción	114	5.9	5.9	9.6
Trastornos psicóticos	28	1.5	1.5	11.1
Bipolar	9	0.5	0.5	11.6
Trastornos del estado de ánimo	287	14.9	14.9	26.5
Distimia	19	1.0	1.0	27.4
Trastorno de ansiedad	148	7.7	7.7	35.1
Trastorno por estrés	38	2.0	2.0	37.1
Trastorno adaptativo	653	33.9	33.9	71.0
Trastorno somatomorfo	23	1.2	1.2	72.1
Trastorno del sueño	17	0.9	0.9	73.0
Trastorno del control de los impulsos	12	0.6	0.6	73.7
Problemas biográficos	80	4.1	4.1	77.8
Problemas conyugales	143	7.4	7.4	85.2
Duelo	66	3.4	3.4	88.6
Problemas paterno filiales	75	3.9	3.9	92.5
Trastornos cognoscitivos	62	3.2	3.2	95.7
Diagnóstico aplazado en eje I	19	1.0	1.0	96.7
Diagnóstico aplazado en eje I	23	1.2	1.2	97.9
Ausencia eje I con eje II	40	2.1	2.1	100.0
Total	1 928	100.0	100.0	

Tabla 4. Tipo de tratamiento indicado.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Medicación	316	16.4	16.4	16.4
Mixta	349	18.1	18.1	34.5
Hospital de día	32	1.7	1.7	36.2
Internación	9	0.5	0.5	36.6
Incumplimiento terapéutico	164	8.5	8.5	45.1
Atención domiciliaria	5	0.3	0.3	45.4
Psicoterapia	763	39.6	39.6	85.0
Grupal	290	15.0	15.0	100.0
Total	1 928	100.0	100.0	

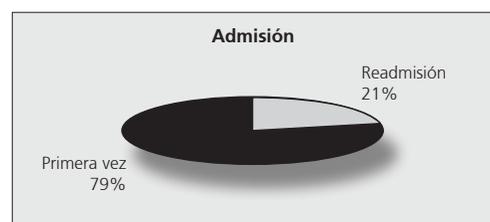


Figura 1. Admisión y readmisión.

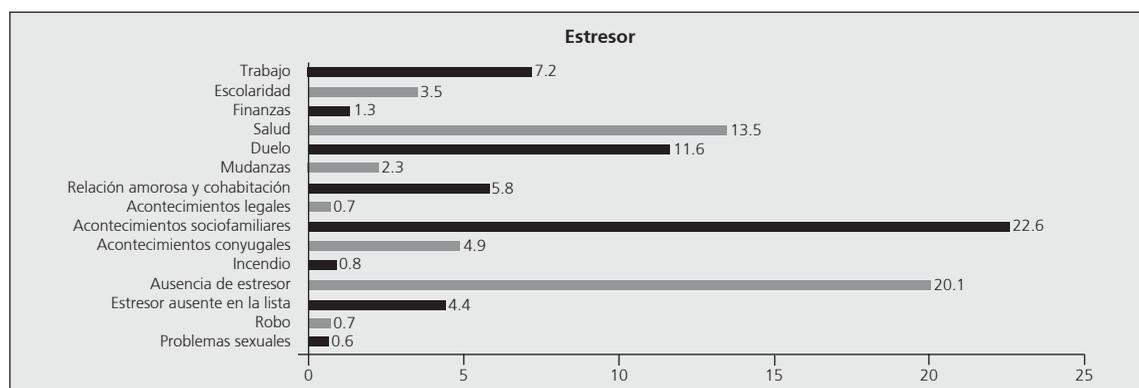


Figura 2. Factores estresantes.

especialmente a población joven de edad juvenil y media, con una edad promedio que se ubica entre los 18 y los 40 años. En cuanto al sexo de los pacientes, son las mujeres (71.2%) quienes más solicitan atención, lo que coincide con registros internacionales al respecto.

Ciertas patologías resultan exponencialmente representativas al aparecer asociadas a ciclos vitales: por ejemplo, las adicciones, los trastornos alimentarios en la franja adolescente o juvenil, los problemas de duelo en la etapa de madurez tardía o problemas de tipo involutivo cognitivo en la vejez.

Dentro de los trastornos de ansiedad y depresión, estas categorías constituyen, coincidiendo con Gola y col.,² la mayoría de los motivos de consulta. En este sentido, esta tendencia parecería mantenerse históricamente, si tomamos en cuenta el trabajo realizado por Hirsch y Rosarios,⁵ y que es coincidente con nuestros hallazgos.

En nuestro caso, el alto porcentaje de trastornos adaptativos, en sus distintas categorías, podría responder a consultas incipientes fruto de una adecuada y rápida detección por el médico de cabecera, de un mayor nivel de conciencia de conflicto sustentado por el nivel cultural de los pacientes, y de una mayor accesibilidad a la atención en salud mental asociada a los recursos socioeconómicos de dichos pacientes.

En trabajos anteriores,² se tomaron los motivos de consulta, los signos clínicos o ambos indistintamente para realizar la categorización diagnóstica. Entendemos que esta superposición puede llevar a ciertas asociaciones menos rigurosas que separar ambos ítem en signos clínicos compatibles con la descripción de las categorías diagnósticas del DSM-IV y por otro lado establecer una categorización de factores estresantes o eventualmente su ausencia para así establecer correlaciones entre ambas categorías.

Por este motivo, procedimos a evaluar los factores estresantes a través de la Escala de Sucesos de Vida de Paykel.³ De acuerdo con dicha escala, el 26.28% de los pacientes efectúa la demanda de consulta a raíz de problemas sociofamiliares. A este porcentaje, habría que sumarle el 16.01% que la asocia a conflictos conyugales y el 12.1% a duelos o pérdidas significativas. Teniendo en cuenta que, aunque se trata de vicisitudes de distintas relaciones, todas

están asociadas a problemas inherentes a las relaciones interpersonales. Si sumáramos los datos anteriormente mencionados, nos encontraríamos con que más de la mitad de las consultas (55.39%) se deben a problemas o situaciones de orden afectivo. Le siguen en importancia las preocupaciones por problemas de salud.

Por otra parte, el porcentaje de pacientes psicóticos admitidos por consultorios externos resulta poco representativo en esta muestra. Creemos que es compatible con la evolución crónica de muchos que ya han seguido otro curso de tratamiento, que ingresan directamente a sala de internación o que consultan por guardia.

Es importante tomar en consideración la frecuencia de diagnósticos en eje I de los códigos Z del DSM-IV, o sea de otros problemas que no constituyen un trastorno clínico pero sí merecen ser objeto de atención médica.

La ausencia de los ejes II en los diagnósticos de consulta arroja luz sobre las dificultades de realizar en una primera entrevista un acercamiento a los rasgos prevalentes de personalidad. Dado que el médico admisor, en la primera entrevista, centra su atención en los signos y síntomas que prioritariamente requieren su intervención o porque la misma constelación sintomática en muchos casos empaña la visión de los rasgos por desestabilización de la estructura, observamos que la mayoría de nuestros pacientes no son diagnosticados por su patrón habitual de comportamiento, aun cuando sea este mismo patrón o trastorno de personalidad el causante de la aparición de los síntomas por los que consultan (eje I).

Una de las críticas que se le pueden formular a este trabajo lo constituye básicamente el sesgo muestral por efecto de las características demográficas poblacionales.

A su vez, el hecho de que los pacientes sean derivados por sus médicos de cabecera puede actuar al excluir casos clínicos no detectados.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 30/7/2010 - Aprobación: 6/10/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.sicisalud.com

Bibliografía

1. Gola C, Milano L, Roca A. Estudio epidemiológico de población adulta que demanda atención ambulatoria en servicios de Psicopatología y Salud Mental de Hospitales Públicos de la Ciudad de Buenos Aires. Revista del Instituto de Investigaciones de la Facultad de Psicología,

UBA 4:(1) 1999.

2. Vicente S, Vicente BP, Riosco P, Valdivia S, Kohn R, Torres S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM III-R/CIDI) (ECP) Revista Médica de Chile 130(5) 2002.

3. Paykel ES, Bprussoff EH, Uhlenhuth. Scaling of live

events. Arch Gen Psychiat 25, 1971.

4. Statistical package for the Social Sciences (SPSS). Software.

5. Hirsch H, Rosarios L. Estrategias psicoterapéuticas institucionales. La organización del cambio. Nadir Editores, Buenos Aires, 1985.

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 SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Respuesta Temprana al Tratamiento Antipsicótico como Indicador Clínico de Respuesta Posterior en Caso de Esquizofrenia

Kinon BJ, Chen L, Kane JM y colaboradores

Lilly Research Laboratories, Indianápolis; Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks; EE.UU. y otros centros participantes

[*Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a Clinical Marker of Subsequent Response in the Treatment of Schizophrenia*]

Neuropsychopharmacology 35(2):581-590, Ene 2010

Es importante identificar los pacientes esquizofrénicos que no responden de forma temprana al tratamiento antipsicótico para aplicar una estrategia terapéutica alternativa, ya que esta respuesta es un indicador de evolución clínica posterior.

Si bien en general se consideraba que la respuesta de los pacientes esquizofrénicos ante el empleo de antipsicóticos no era rápida, en estudios recientes se informó que puede tener lugar durante la primera o segunda semana de tratamiento. Esta respuesta temprana se acompaña por el antecedente de mejoría sintomática superior y por costos inferiores de atención en comparación con la ausencia de mejoría. Por este motivo, es importante identificar los pacientes que no responden de forma precoz al tratamiento antipsicótico para aplicar una estrategia terapéutica alternativa.

La información disponible permite indicar que la ausencia de respuesta temprana al tratamiento (primeras 2 semanas) predice la falta de respuesta posterior a la misma droga. No obstante, la mayoría de los pacientes no presenta respuesta temprana frente a la administración de antipsicóticos. En estos casos debe decidirse la continuidad o el cambio del tratamiento. Los resultados de los estudios al respecto son heterogéneos. Por lo tanto, es necesario contar con información adicional que permita evaluar los beneficios asociados con el cambio de antipsicótico ante la falta de respuesta temprana.

El presente estudio prospectivo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si la respuesta temprana al tratamiento con un antipsicótico atípico es un indicador de mejoría sintomática posterior y si el cambio de antipsicótico en ausencia de respuesta temprana resulta en mejoría sintomática. El tratamiento inicial incluyó la administración de risperidona y el agente que se administró en reemplazo de ésta fue la olanzapina. Las hipótesis planteadas señalaron que los pacientes que responden al tratamiento en forma temprana presentan una mejoría psicopatológica superior en comparación con aquellos que no responden en forma temprana. En segundo lugar se propuso que la presencia o ausencia de respuesta (mejoría de al menos 20% en el puntaje de la *Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS]) a las 2 semanas de tratamiento predice la evolución posterior. Finalmente, los autores plantearon que en caso de no

responder en forma temprana, la administración de olanzapina se asocia con mejoría significativa del cuadro general y de los síntomas depresivos en comparación con la continuidad del tratamiento con risperidona.

Pacientes y métodos

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico y de grupos paralelos. Se llevó a cabo en pacientes de 18 a 65 años que reunían los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El primer período de estudio se destinó a la selección de los participantes, que debían presentar un puntaje mínimo de 45 en la *Brief Psychiatric Rating Scale* extraído de la PANSS. Sólo se incluyeron pacientes con cuadros moderados de acuerdo con el resultado de la escala *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S). Los pacientes debían haber presentado una exacerbación del cuadro clínico durante las últimas 2 semanas. La segunda etapa de estudio correspondió a la administración de dosis flexibles de 2 a 6 mg/día de risperidona en horario vespertino. Luego de 2 semanas, los pacientes fueron clasificados según hubieran respondido en forma temprana o no. Esta clasificación se efectuó según el puntaje de la PANSS. El tercer período de estudio tuvo lugar entre las semanas 3 y 12. En este caso, los pacientes que respondieron en forma temprana continuaron el mismo tratamiento y aquellos que no lo hicieron fueron distribuidos en forma aleatoria para continuar el tratamiento con risperidona o recibir 10 mg a 20 mg de olanzapina durante 10 semanas.

El criterio principal de evaluación fue la diferencia entre los pacientes que respondieron en forma temprana o no, respecto del puntaje total de la PANSS durante un período de 10 semanas. En segundo lugar, se evaluó la trayectoria de respuesta ante el cambio de un antipsicótico por otro de acuerdo con la diferencia de puntaje de la PANSS entre los pacientes que no respondieron en forma temprana, tratados con risperidona u olanzapina.

Para evaluar la presencia de síntomas depresivos se aplicó la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). La seguridad del tratamiento se valoró según los cambios de los signos vitales, los parámetros de laboratorio y la aparición de síntomas extrapiramidales. En este último caso, se aplicaron las *Simpson Angus Scale*, *Barnes-Akathisia Scale* y *Abnormal Involuntary Movement Scale*.

Resultados

522 pacientes completaron los dos primeros períodos de estudio y fueron incluidos en la tercera etapa. El cuadro clínico predominante fue la esquizofrenia. Los pacientes que no respondieron en forma temprana tenían una cantidad significativamente superior de episodios previos de la enfermedad y un puntaje total y correspondiente a los síntomas positivos significativamente inferior ante la aplicación de la PANSS. El 17% de los sujetos interrumpió el tratamiento con risperidona antes de finalizar el segundo período de estudio, principalmente debido a la imposibilidad

de seguimiento. El 72.4% de los pacientes que completó las 2 semanas de tratamiento perteneció al grupo que no respondió en forma temprana. En este caso, se había administrado una dosis promedio significativamente superior de risperidona en comparación con los pacientes que sí respondieron en forma temprana. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la interrupción del estudio durante el tercer período. Tampoco se hallaron diferencias entre los grupos que respondieron en forma temprana, o no, o entre los individuos tratados con risperidona u olanzapina respecto de los motivos de interrupción.

En coincidencia con lo propuesto por los autores, los pacientes que respondieron en forma temprana presentaron una disminución del puntaje total de la PANSS, significativamente superior en comparación con los pacientes que no respondieron en forma temprana que recibieron risperidona. El grupo que sí respondió en forma temprana también presentó una disminución significativamente superior del puntaje de la PANSS y una probabilidad significativamente superior de obtener un resultado favorable en la escala CGI-S en comparación con el grupo que no respondió en forma temprana, tratado con risperidona. De igual modo, la probabilidad de respuesta al tratamiento correspondiente con la disminución mayor o igual al 20%, 30%, 40% y 50% del puntaje de la PANSS fue mayor en el grupo que respondió en forma temprana en comparación con el grupo que no lo hizo.

Al considerar la respuesta al tratamiento como la mejoría mayor o igual al 30% del puntaje de la PANSS se halló que el 87% de los pacientes que no respondió al tratamiento al final del estudio había sido incluido en el grupo de aquellos que no respondieron en forma temprana a las 2 semanas de tratamiento. Asimismo, el 76.2% de estos sujetos no habían respondido al tratamiento al final del estudio. En cambio, el 51.4% de los pacientes que respondieron al tratamiento al final del estudio habían respondido en forma temprana a las 2 semanas de tratamiento y el 68.8% de los pacientes de este grupo había respondido al tratamiento al finalizar el estudio. En general, la precisión para predecir la respuesta fue del 74.2%.

Entre los pacientes que no respondieron en forma temprana, el cambio de risperidona por olanzapina se asoció con la disminución significativa del puntaje total de la PANSS al final del estudio ($p = 0.02$). Si bien el empleo de olanzapina no se asoció con una diferencia significativa de respuesta al tratamiento en comparación con la administración de risperidona al considerar la disminución mayor o igual al 20%, 30% o 40% del puntaje de la PANSS, esta reducción resultó significativa al tener en cuenta la disminución del 50% del puntaje. El cambio de risperidona por olanzapina también se relacionó con la disminución significativamente superior del puntaje de la MADRS. Entre los pacientes que no respondieron en forma temprana, que presentaban un cuadro al menos moderado en la segunda semana de tratamiento, el empleo de olanzapina provocó una mejoría significativamente superior del puntaje total de la PANSS.

No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que respondieron en forma temprana y aquellos que no lo hicieron en cuanto a la frecuencia de eventos adversos graves o síntomas extrapiramidales. En cambio, los pacientes que no respondieron en forma temprana presentaron un nivel inferior de nitrógeno ureico en comparación con aquellos que sí lo hicieron. Acerca de la aparición de eventos adversos graves durante el tercer período de estudio, no se registraron diferencias significativas entre los pacientes que respondieron en forma temprana y aquellos que no lo hicieron, tratados con olanzapina o risperidona. El letargo fue significativamente más frecuente entre los pacientes del primer grupo en comparación con el segundo, tratados con risperidona, en

tanto que el insomnio tuvo una frecuencia superior en este último grupo. El empleo de risperidona se asoció con una frecuencia significativa de diarrea en comparación con el uso de olanzapina. No se observaron diferencias significativas entre la administración de risperidona u olanzapina en cuanto al aumento de peso o del índice de masa corporal. El aumento ponderal fue significativo en el 3.6%, 12.8% y 18% de los pacientes que respondieron en forma temprana, aquellos que no lo hicieron y fueron tratados con risperidona y aquellos que no respondieron en forma temprana y recibieron olanzapina, respectivamente. La administración de olanzapina se asoció con aumento significativo de los niveles de triglicéridos y con la disminución sustancial de los de prolactina en comparación con el uso de risperidona. En cambio, los grupos no difirieron en términos de aumento de los valores de glucosa o de colesterol. Por último, la risperidona generó una frecuencia significativamente superior de discinesias en comparación con la olanzapina.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que la respuesta temprana al tratamiento (en la semana 2) es un indicador válido de evolución a largo plazo de los pacientes esquizofrénicos y puede emplearse para decidir el cambio de estrategia terapéutica en la práctica clínica. La consideración de la respuesta temprana al tratamiento ante la disminución mayor o igual al 20% del puntaje de la PANSS fue adecuada como indicador de evolución posterior. En ausencia de respuesta temprana, el cambio de risperidona por olanzapina resultó en una mejoría leve pero significativa en comparación con la continuidad del tratamiento con risperidona, especialmente en caso de enfermedad moderada. Este cambio también se asoció con el aumento significativo de los niveles de triglicéridos, con la disminución sustancial de los niveles de prolactina y con menor frecuencia de discinesias.

Los resultados coinciden con lo informado en estudios anteriores respecto del inicio precoz de la respuesta al tratamiento antipsicótico y su relación con la evolución posterior de los pacientes. También en coincidencia con los resultados de trabajos previos realizados en pacientes tratados con diferentes antipsicóticos, en este estudio sólo el 28% de los pacientes tratados con risperidona y que completaron las 2 primeras semanas de tratamiento alcanzaron la respuesta temprana, mientras que el 72% de los individuos no respondieron en forma temprana. Es decir, la mejoría temprana asociada con el tratamiento antipsicótico es moderada; por lo tanto, resulta necesario contar con estrategias terapéuticas alternativas.

En ausencia de respuesta temprana, el reemplazo de risperidona por olanzapina generó una mejoría significativa en comparación con la continuidad del tratamiento con el mismo antipsicótico. No obstante, la diferencia entre ambos grupos en cuanto al puntaje total de la PANSS sólo fue estadísticamente significativa luego de 10 semanas de tratamiento. El cambio de antipsicótico resultó más significativo al considerar únicamente los pacientes que presentaban un cuadro moderado a las 2 semanas de tratamiento.

Es necesario contar con estudios adicionales para identificar el esquema terapéutico que permita obtener los resultados más satisfactorios en cada grupo de pacientes. De todos modos, los hallazgos coinciden con los beneficios del cambio de antipsicótico en ausencia de respuesta informados en estudios anteriores.

Entre las limitaciones del presente ensayo, los autores mencionan que sólo se incluyeron pacientes esquizofrénicos crónicos con exacerbaciones agudas de la enfermedad y no se evaluaron esquemas alternativos de reemplazo de

antipsicóticos. Finalmente, la versión de 30 ítems de la PANSS aplicada no se emplea en forma habitual en la práctica clínica.

Conclusión

En pacientes esquizofrénicos tratados con risperidona, la respuesta temprana se asocia con mejoría sintomática superior en comparación con la ausencia de esta respuesta. Tanto la respuesta temprana al tratamiento antipsicótico como su ausencia representan un indicador de evolución clínica subsiguiente. En ausencia de respuesta temprana, el cambio de risperidona por olanzapina facilita la mejoría sintomática, especialmente en pacientes que presentan cuadros de gravedad moderada. No obstante, siempre deben evaluarse los riesgos y beneficios del tratamiento a la hora de efectuar modificaciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119774

2 - Asociación entre los Rasgos de Tipo Autístico y de Internalización Durante la Infancia: Estudio Longitudinal Realizado en Mellizos

Hallett V, Ronald A, Rijdsdijk F y Happé F

King's College London; Institute of Psychiatry, Londres, Reino Unido

[Association of Autistic-Like and Internalizing Traits During Childhood: A Longitudinal Twin Study]

American Journal of Psychiatry 167(7):809-817, Jul 2010

Los pacientes con trastornos del espectro autístico presentan afectación del desempeño social y de la capacidad de comunicación combinada con conductas e intereses repetitivos, además de dificultades de internalización.

Los pacientes con trastornos del espectro autístico presentan afectación del desempeño social y de la capacidad de comunicación combinada con conductas e intereses repetitivos. Otros síntomas observados en estos pacientes son las dificultades de internalización como la ansiedad y la depresión. Si bien se halló que hasta el 84% y 34% de los niños autistas presentan ansiedad y depresión, respectivamente, la información al respecto es escasa.

Según lo informado en estudios anteriores, los rasgos de tipo autístico se encuentran aumentados en individuos con trastornos de internalización. También se informó que estos rasgos muestran un nivel elevado de heredabilidad. Este nivel es moderado o leve al considerar los rasgos de internalización o la coincidencia genética entre ambos rasgos en niños de 8 y 9 años.

El diseño longitudinal del presente estudio permitió ampliar esta información mediante el empleo de datos genéticos y fenotípicos y la creación de un modelo cruzado con retardo. Mediante este modelo se estimó la asociación longitudinal entre los rasgos de internalización y autísticos. También se evaluaron los procesos fenotípicos que afectan los rasgos mencionados y el efecto de determinados rasgos autísticos vinculados con la comunicación, la socialización y la conducta sobre la aparición posterior de trastornos de internalización. Según propusieron los autores, existe una relación bidireccional de acuerdo con la cual los rasgos de tipo autístico, presentes durante la infancia, influyen sobre el nivel posterior de internalización y viceversa. Asimismo, el nivel de estabilidad de ambos rasgos sería significativo durante la infancia. Finalmente, los investigadores sugirieron

que los rasgos autísticos vinculados con la socialización, la comunicación y la conducta contribuirían de manera significativa con la varianza de los trastornos de internalización observados con posterioridad.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre los rasgos de tipo autístico y los rasgos de internalización. En primer lugar, se valoró si los primeros, en niños de 7 años, se relacionan con el nivel de internalización a los 12 años. En segundo lugar se evaluó si los rasgos de internalización influyen sobre la aparición de características autísticas posteriores. Por último, se analizó la existencia de procesos bidireccionales subyacentes a esta asociación.

Pacientes y métodos

La información utilizada para llevar a cabo el presente trabajo se obtuvo del estudio poblacional *Twins' Early Development* llevado a cabo en mellizos nacidos entre 1994 y 1996. El seguimiento se efectuó mediante cuestionarios completados por las familias cuando los mellizos tenían 7, 8 y 12 años. La cantidad de familias que participaron de cada evaluación fue 7 834, 6 762 y 5 876, respectivamente. El tipo de cigocidad se determinó según el nivel de similitud entre los padres y la genotipificación del ADN. Los niños presentaban rasgos del espectro autístico o reunían los criterios para el diagnóstico de autismo incluidos en el *Childhood Autism Spectrum Test* (CAST). Este último diagnóstico tuvo lugar en el 1.2% y 1.8% de los grupos de 8 y 12 años, respectivamente.

Los rasgos del espectro autístico fueron evaluados según lo referido por los padres cuando los niños tenían 8 y 12 años mediante la aplicación del CAST. También se aplicaron subescalas específicas para evaluar la presencia de problemas de socialización y comunicación y de conductas repetitivas cuando los niños tenían 8 años. Los rasgos de internalización se evaluaron cuando los niños tenían 7 y 12 años mediante la subescala de problemas emocionales del *Strengths and Difficulties Questionnaire*.

Resultados

Los puntajes correspondientes a los rasgos autísticos y de internalización obtenidos cuando los niños tenían 12 años fueron significativamente menores en comparación con aquellos logrados durante la primera evaluación. En ambas oportunidades de evaluación, el puntaje del CAST correspondiente a los varones fue significativamente superior en comparación con el obtenido entre las mujeres. Por el contrario, los puntajes obtenidos por las niñas fueron significativamente superiores en comparación con los puntajes correspondientes a los varones al considerar los rasgos de internalización, tanto en la primera como en la segunda evaluación.

Se observó una relación significativa entre la cigocidad y el puntaje medio correspondiente a los rasgos de tipo autístico. Concretamente, los mellizos dicigóticos obtuvieron un puntaje significativamente superior en comparación con aquellos monogigóticos en ambas oportunidades de evaluación. También se observó una interacción significativa entre el sexo y la cigocidad al considerar los rasgos de tipo autístico durante la segunda evaluación. En este caso, los varones con mellizos del sexo opuesto presentaron puntajes superiores en comparación con los demás varones. En cambio, las mujeres con mellizos varones obtuvieron puntajes inferiores en comparación con las demás mujeres.

Los rasgos de tipo autístico y de internalización mostraron estabilidad significativa a medida que transcurrió el tiempo.



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

Se halló una asociación moderada entre los rasgos de tipo autístico evaluados a los 8 años y los rasgos de internalización evaluados a los 12 años. Para ambos rasgos y en ambas oportunidades de evaluación, las correlaciones fueron significativamente superiores entre los mellizos monocigotas en comparación con los dicigotas. Esto permite indicar un nivel significativo de influencia genética. Los autores sugieren que el efecto de dominancia genética, correspondiente a los rasgos de tipo autístico observados en varones, fue bajo. En cuanto a las mujeres, se observaron influencias genéticas y ambientales para ambos rasgos.

La asociación entre los puntajes correspondientes a los rasgos de tipo autístico del mellizo 1 y de internalización del mellizo 2 fue moderada. Asimismo, las correlaciones observadas entre mellizos monocigotas fueron moderadas e inferiores en comparación con aquellas detectadas entre mellizos dicigotas. Las correlaciones longitudinales entre los rasgos autísticos y de internalización correspondientes a los mellizos monocigotas fueron superiores en comparación con las asociaciones correspondientes a los mellizos dicigotas. Los autores sugieren que el genotipo influye significativamente sobre la estabilidad de ambos rasgos a medida que transcurre el tiempo.

El modelo cruzado indicó que los rasgos autísticos observados a los 8 años influyeron significativamente sobre los rasgos de internalización verificados a los 12 años. También se halló una influencia significativa pero moderada de los rasgos de internalización observados a los 7 años sobre los rasgos de tipo autístico detectados a los 12 años. El nivel de estabilidad de los rasgos fue significativo a medida que transcurrió el tiempo y la varianza de los rasgos autísticos observados a los 12 años fue atribuible a los rasgos autísticos evaluados a los 8 años. Asimismo, cierto nivel de varianza de los rasgos de internalización observados a los 12 años se explicó de acuerdo con el nivel de internalización verificado a los 7 años.

La dominancia genética no resultó significativa para ningún rasgo. Concretamente, la heredabilidad fue mayor para los rasgos autísticos observados durante la primera evaluación. En este caso, el efecto de los factores ambientales no compartidos, es decir, aquellos que resultan en diferencias entre los hermanos, fue moderado. En cuanto a los factores ambientales compartidos, es decir, los factores que hacen que los hermanos se parezcan, el efecto fue bajo. El patrón vinculado con los factores ambientales compartidos y no compartidos, observado a los 12 años, fue similar al verificado a los 7 u 8 años. En cambio, el patrón de heredabilidad genética fue levemente inferior.

En la primera oportunidad de evaluación se observó que la heredabilidad de los rasgos de internalización era moderada, al igual que la influencia de los factores ambientales no compartidos. En cambio, la influencia de los factores ambientales compartidos resultó significativa. Finalmente, la correlación genética entre los rasgos fue moderada, en tanto que los factores ambientales compartidos relacionados con estos rasgos se correlacionaron en mayor medida al considerar el resultado obtenido en la segunda evaluación.

Algunos de los factores genéticos que influyeron sobre los rasgos de internalización evaluados a los 12 años también fueron detectados en la primera evaluación. No obstante, la mayoría de los factores considerados en la segunda evaluación fueron específicos para la edad de 12 años. Esta especificidad también fue elevada al considerar los factores ambientales no compartidos. Los factores genéticos vinculados con los rasgos de tipo autístico presentaron una estabilidad significativa a medida que transcurrió el tiempo. De hecho, aproximadamente el 37% de los factores que influyeron a los 12 años estuvieron presentes a los 8 años. No obstante, también se observaron factores genéticos

nuevos en la segunda evaluación. La transmisión de los factores ambientales no compartidos desde la primera hasta la segunda evaluación fue baja. En cambio, se observaron nuevos factores influyentes durante la segunda evaluación.

Los resultados de las escalas de socialización, conducta y comunicación relacionadas con los rasgos de tipo autístico aplicadas durante la primera evaluación se correlacionaron significativamente con los rasgos de internalización observados durante la segunda evaluación. Estas correlaciones fueron más acentuadas respecto de las dificultades de comunicación y la conducta repetitiva. En cambio, la asociación con las dificultades de socialización fue menor. Los puntajes de las escalas predijeron leve pero significativamente los rasgos de internalización observados a los 12 años. Finalmente, los rasgos de internalización apreciados a los 7 años dieron cuenta del 46% de la varianza posterior de estos rasgos.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar una relación bidireccional y asimétrica entre los rasgos autísticos y de internalización observados durante la infancia. Concretamente, los rasgos autísticos a los 8 años tuvieron una influencia fenotípica directa y moderada sobre los rasgos de internalización a los 12 años. También se observó una asociación inversa significativa. Los autores sugieren que los rasgos de tipo autístico observados durante la infancia tardía dependen en cierta medida del antecedente de dificultades de internalización. En este sentido, es posible que la presencia de ansiedad durante la infancia disminuya la oportunidad de adoptar estrategias eficaces de comunicación social. Otra posibilidad es que las conductas repetitivas sean adoptadas en caso de malestar con el fin de disminuir el nivel de activación. Además, se sugiere que los rasgos tempranos de tipo autístico pueden tener un efecto significativo sobre la aparición posterior de ansiedad y depresión y viceversa.

En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, la estabilidad de los rasgos evaluados durante los 5 años de seguimiento fue significativa. El nivel de heredabilidad de los rasgos de tipo autístico y de internalización fue alto y moderado, respectivamente. Además, el nivel de superposición genética entre ambos rasgos fue bajo a pesar de la existencia de procesos fenotípicos recíprocos subyacentes. En cambio, la asociación entre los factores ambientales compartidos que influyeron sobre ambos rasgos fue elevada, en especial a los 7 u 8 años. Esto destaca la importancia potencial de factores ambientales como la crianza y el entorno del hogar.

El modelo aplicado en el presente estudio permitió evaluar la transmisión de factores etiológicos sobre la presencia de rasgos de internalización y de tipo autístico a medida que transcurrió el tiempo. La continuidad de los factores genéticos fue moderada y más acentuada para los rasgos de tipo autístico. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los factores genéticos fueron específicos según la edad de los participantes. Es decir, los factores que influyeron sobre los resultados difirieron según la edad de los pacientes. En coincidencia, en estudios recientes se enfatizó sobre la naturaleza dinámica de los rasgos autísticos y de internalización a medida que avanza la edad del individuo.

Las dificultades de comunicación fueron las que más contribuyeron con la aparición posterior de rasgos de internalización. Resulta entendible que los trastornos de comunicación afecten la comprensión, la expresión y las estrategias de afrontamiento del niño. A diferencia de lo esperado, las dificultades sociales no predijeron la aparición posterior de rasgos de internalización de manera significativa. Son necesarios estudios adicionales que permitan comprender

el modo de aplicación de los hallazgos en la práctica clínica.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que los parámetros incluidos en el modelo fueron obtenidos exclusivamente según lo referido por los padres de los niños. En segundo lugar, la evaluación de los rasgos de internalización no fue lo suficientemente detallada. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan evaluar la relación entre subtipos específicos de internalización y rasgos autísticos, ya que ambos cuadros son heterogéneos.

A pesar de las limitaciones mencionadas, los resultados obtenidos indican una asociación bidireccional moderada entre los rasgos de tipo autístico y de internalización en niños. En este sentido, la influencia de los rasgos autísticos sobre la aparición posterior de rasgos de internalización fue especialmente notoria. Estos hallazgos permiten sugerir que la estimulación de estrategias de comunicación temprana puede disminuir la aparición posterior de dificultades de internalización. Asimismo, es posible que la disminución del estrés proteja a los niños ante la aparición de alteraciones de comunicación.

Conclusión

Existe una asociación entre los rasgos de tipo autístico y de internalización durante la infancia. Dado que esta relación es atribuible a procesos recíprocos, es posible que un rasgo exacerbe el otro a medida que transcurre el tiempo. El efecto más notorio se correspondió con los trastornos de la comunicación. La evaluación de la asociación entre ambos rasgos en niños con trastornos del espectro autístico y de internalización será de utilidad para definir estrategias terapéuticas adecuadas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116896

3 - Incidencia y Predictores de Intento de Suicidio en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor: Estudio Prospectivo de 5 Años de Duración

Holma KM, Melartin TK, Isometsä ET y colaboradores

Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia

[*Incidencia and Predictors of Suicide Attempts in DSM-IV Major Depressive Disorder: A Five-Year Prospective Study*]

American Journal of Psychiatry 167(7):801-808, Jul 2010

La incidencia de intentos de suicidio en pacientes con depresión mayor depende, entre otros factores, de la gravedad del cuadro clínico; es máxima durante los episodios depresivos y se relaciona con el tiempo durante el cual los pacientes están deprimidos.

Según lo informado, los pacientes depresivos internados presentan riesgo de suicidio 20 veces superior en comparación con la población general sana; además, la mitad de los individuos que se suicida tiene antecedentes de intentos. En caso de trastorno depresivo mayor (TDM), el riesgo de estos intentos puede alcanzar el 40%. Entre los factores de riesgo de intentos de suicidio (IS) se destaca el antecedente personal o familiar de estos intentos, el sexo femenino y la presencia de TDM grave o recurrente y de inicio temprano. La desesperanza, la ideación suicida, la melancolía, los síntomas psicóticos y la comorbilidad con los trastornos de la personalidad o por consumo de sustancias son otros factores de riesgo a destacar. El riesgo de suicidio completo

se relaciona con el sexo masculino, el antecedente familiar de suicidio, la desesperanza, la ideación suicida, los síntomas psicóticos y la comorbilidad con trastornos de la personalidad o de ansiedad y por dependencia de sustancias.

De acuerdo con el modelo de diátesis-estrés propuesto por Mann y col., los actos suicidas resultan de un equilibrio entre factores protectores y de predisposición. Una limitación de este modelo es que no incluye la consideración del factor tiempo.

Los autores del presente estudio señalaron que las variaciones temporales de riesgo son determinantes importantes de la probabilidad de suicidio. Lamentablemente, no existen estudios sobre la relación entre los IS, el estado clínico de los pacientes y la exposición acumulativa a estados de riesgo. Asimismo, hallaron que el riesgo de IS aumenta en presencia de episodios depresivos mayores y se relaciona con la duración de la depresión, el antecedente de IS y la soltería. También se halló que la incidencia de IS es mayor en pacientes bipolares que presentan episodios depresivos o mixtos y se relaciona con la duración de estos episodios.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la variación de la incidencia de IS en pacientes con depresión mayor en curso, en remisión parcial o en remisión completa. También se evaluó la influencia de factores de riesgo y protectores sobre esta incidencia. Los autores propusieron que la incidencia de IS sería mayor en presencia de depresión mayor. Asimismo, sugirieron que la comorbilidad con el consumo de sustancias, los trastornos de la personalidad de tipo B o los trastornos de ansiedad, el nivel de apoyo social y el antecedente de IS influirían sobre este riesgo.

Pacientes y métodos

El estudio fue prospectivo y tuvo una duración de 5 años. La primera etapa de estudio se prolongó durante 18 meses e incluyó la evaluación sistemática de 806 pacientes psiquiátricos con el fin de valorar la presencia de síntomas depresivos. Esto resultó en la elección de 703 individuos; 542 dieron su consentimiento para participar en el estudio. Durante la segunda etapa de estudio se efectuó una entrevista mediante la *World Health Organization Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* con el fin de seleccionar los individuos con depresión mayor e incluirlos en el estudio. La cantidad final de participantes fue 269.

Para detectar la presencia de trastornos de la personalidad se aplicó la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R personality disorders* (SCID-II). La evaluación inicial también incluyó la aplicación de la *17-item Hamilton Depression Rating Scale*, del *21-item Beck Depression Inventory* (BDI), del *Beck Anxiety Inventory* y de la *Beck Hopelessness Scale*. Asimismo, se emplearon la *Beck Scale for Suicide Ideation*, la *Social and Occupational Functioning Assessment Scale*, la *Social Adjustment Scale Self-Report*, la *Interview for Recent Life Events*, la *Interview Measure of Social Relationships*, la *Perceived Social Support Scale-Revised* y el *Eysenck Personality Inventory*. Finalmente, se evaluó la presencia de enfermedades clínicas crónicas.

Las evaluaciones de seguimiento tuvieron lugar a los 6 y 18 meses y a los 5 años. La cantidad de pacientes con TDM incluida en cada evaluación fue 229, 207 y 182, respectivamente. En estos casos se empleó el BDI y se evaluó la presencia de depresión mayor y trastornos comórbidos mediante las entrevistas *Schedules for Clinical*

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

Assessment in Neuropsychiatry y SCID-II. No obstante, en la evaluación de seguimiento realizada a los 5 años se utilizó la *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders*. Las entrevistas mencionadas permitieron diagnosticar los episodios depresivos y conocer su duración. El tiempo de seguimiento se dividió según la presencia de remisión completa o parcial o de TDM. También se registró la aparición de IS antes de la entrevista inicial y durante el seguimiento. El análisis del riesgo de suicidio se efectuó sobre la base de la información correspondiente a 249 individuos durante un período medio de 5.2 años.

Resultados

El 14.5% de los participantes intentó suicidarse al menos una vez durante el período de seguimiento. Más de la mitad de éstos cometió al menos 2 IS, en tanto que 2 individuos intentaron suicidarse 8 y 13 veces, respectivamente. La incidencia de IS fue 104.1 cada 1 000 pacientes-año. No se observaron diferencias significativas al respecto entre los hombres y las mujeres. En el 73% de los casos, los IS tuvieron lugar durante un episodio depresivo, en tanto que en el 19% y 8%, éstos se verificaron durante la remisión parcial o completa de la depresión, respectivamente. En 6 casos no fue posible identificar con precisión el momento del IS, en tanto que uno de éstos se verificó durante la hipomanía inducida por los antidepresivos.

La duración total de los episodios de depresión mayor, de la remisión parcial y de la remisión completa fue 219.6, 308.4 y 489.6 pacientes-año, respectivamente. El riesgo máximo de IS tuvo lugar durante el primer año de seguimiento, momento en el cual alcanzó un índice de 219 cada 1 000 pacientes-año. Durante el segundo, tercer, cuarto y quinto año de seguimiento, estos índices fueron de 84.9, 114.2, 68.9 y 45.0 cada 1 000 pacientes-año, respectivamente. El índice de riesgo de IS durante los episodios depresivos y los períodos de ausencia de depresión fue 0.88 y 0.55, respectivamente.

La incidencia de IS durante el período de seguimiento se asoció con diversos factores. En primer lugar, los pacientes que intentaron suicidarse fueron significativamente más jóvenes en comparación con aquellos que no lo intentaron. Asimismo, los intentos se asociaron con una frecuencia significativamente superior de internación y con un cuadro depresivo sustancialmente más grave en comparación con la ausencia de éstos. El nivel de ideación suicida, desesperanza, ansiedad, funcionamiento, comorbilidades, apoyo social e ingresos también difirió entre ambos grupos. Los factores que predijeron los IS fueron el tiempo durante el cual los pacientes estuvieron deprimidos, la duración de la remisión parcial, el antecedente de IS, la edad y el escaso apoyo social percibido por los pacientes. El predictor más significativo fue la duración total de la depresión.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio prospectivo, de seguimiento a largo plazo, la mayoría de los IS tuvo lugar durante los episodios de depresión mayor. De hecho, la incidencia de intentos fue 21 veces superior durante la depresión en comparación con lo observado durante los períodos de remisión completa. En cambio, esta incidencia sólo fue 4 veces superior durante la remisión parcial en comparación con la remisión completa. Otros factores que influyeron sobre el riesgo de suicidio de manera independiente fueron el antecedente de IS, la edad y el apoyo social percibido.

Según manifiestan los autores, no existen estudios sobre la variación de la incidencia de IS en pacientes con depresión mayor según la gravedad de la depresión. En coincidencia con

los resultados obtenidos en estudios anteriores, la incidencia de IS fue significativamente superior durante los episodios depresivos en comparación con lo observado durante los períodos de remisión completa. Además, la incidencia de IS durante los episodios de depresión mayor fue similar a la informada en otros estudios. La incidencia máxima de IS durante el primer año de seguimiento también se observó en estudios prospectivos efectuados con anterioridad. Esto se debería a la disminución de la duración de la depresión a medida que transcurre el tiempo. Dado que el riesgo de suicidio se asocia con el cuadro clínico, la aplicación de tratamientos eficaces es fundamental para disminuir el riesgo a largo plazo.

La probabilidad de IS se relacionó con diferentes factores como el antecedente de IS, la falta de compañía y la duración de los episodios depresivos. Esto coincide con lo informado en otros estudios. En cuanto a la falta de compañía, se informó que el matrimonio se asocia con la disminución del riesgo de IS, que podría vincularse con el deseo de proteger a la familia. Asimismo, la pareja es un factor fundamental en términos de apoyo social percibido, un factor de protección ante los IS. A diferencia de la hipótesis inicial de los autores, no se observó una asociación significativa entre el riesgo de IS y la presencia de trastornos de la personalidad del grupo B. Si bien el antecedente de IS y el nivel reducido de apoyo social fueron indicadores de riesgo, el determinante principal del riesgo de IS a largo plazo fue el tiempo durante el cual los pacientes estuvieron deprimidos.

A la hora de evaluar los resultados obtenidos deben considerarse algunas limitaciones. Por ejemplo, no se contó con la información correspondiente a los 3.5 años transcurridos entre las últimas 2 entrevistas. Esto podría haber resultado en la subestimación del índice de recurrencia. En segundo lugar, la evaluación retrospectiva de los IS podría haberse asociado con un sesgo de recuerdo vinculado con la depresión. En tercer lugar, no se pudo definir con precisión el momento exacto de 6 IS que, en consecuencia, debieron ser excluidos del análisis. Además, no se evaluaron los rasgos y las conductas agresivas-impulsivas de la personalidad de los pacientes. Por último, el estudio fue naturalístico y no incluyó la consideración del tratamiento que recibieron los pacientes.

Conclusión

La incidencia de IS en pacientes con depresión mayor depende de la gravedad del cuadro clínico y es máxima durante los episodios depresivos. El determinante principal del riesgo de IS a largo plazo fue el tiempo durante el cual los pacientes estuvieron deprimidos. Otros factores relacionados en menor medida con el riesgo de suicidio fueron el antecedente de estos intentos y el apoyo social insuficiente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/116893

4 - Comparación entre la Atomoxetina y el Metilfenidato para Mejorar los Síntomas Principales del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Metanálisis de Comparación Directa

Hazell PL, Kohn MR, van Wyk GW y colaboradores

University of Sydney, Sydney; Children's Hospital at Westmead, Westmead; Eli Lilly Australia Pty Limited, West Ryde; Australia

[Core ADHD Symptom Improvement with Atomoxetine versus Methylphenidate: A Direct Comparison Meta-Analysis]

Journal of Attention Disorders Sep 2010

La atomoxetina y el metilfenidato son agentes aprobados para el tratamiento de los pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Su empleo resulta similar en cuanto a la mejoría de los síntomas centrales de la enfermedad.

En la actualidad, los fármacos empleados con mayor frecuencia para el tratamiento de los pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) son los psicoestimulantes. El mecanismo de acción de los estimulantes como el metilfenidato y las anfetaminas incluye el bloqueo de los transportadores de dopamina y noradrenalina. La atomoxetina es otra droga aprobada para tratar los pacientes con TDAH, con un perfil no estimulante, que resulta bien tolerada y es de utilidad en presencia de determinadas comorbilidades. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo específico de la recaptación de noradrenalina.

Los resultados de los estudios de comparación entre el metilfenidato y la atomoxetina fueron ambiguos. Por este motivo, es necesario contar con trabajos adicionales sobre el efecto relativo de estos dos fármacos en términos de mejoría de los síntomas principales del TDAH. En general, en los estudios sobre la utilidad del metilfenidato se considera que la respuesta al tratamiento tiene lugar frente a una disminución del 25% del puntaje de una escala validada para evaluar los síntomas del TDAH. No obstante, algunos autores sugirieron que esta reducción era insuficiente y que la mejoría general moderada se correspondía con una disminución del 40% del puntaje.

El presente metanálisis se llevó a cabo con el objetivo de comparar la mejoría de los síntomas principales del TDAH en pacientes tratados con atomoxetina o metilfenidato. Esta mejoría se definió en presencia de una disminución mayor o igual al 40% del puntaje de la *ADHD Rating Scale-IV-Parent Version: Investigator Administered and Scored* (ADHDRS).

Pacientes y métodos

Se incluyeron estudios aleatorizados y controlados realizados en pacientes de 6 a 18 años con diagnóstico de TDAH, tratados con atomoxetina o metilfenidato. Las bases de datos consultadas para seleccionar los estudios fueron Medline, Embase, PsycINFO, *ClinicalTrials.gov* y *Lilly Product Literature Database*.

El objetivo principal del metanálisis fue evaluar la no inferioridad de la atomoxetina frente al metilfenidato para generar una mejoría sintomática en niños y adolescentes con TDAH.

Los trabajos debían incluir la aplicación de la ADHDRS y de la escala *Clinical Global Impressions of ADHD Severity* (CGI-ADHD-S) y tener una duración mínima de 6 semanas con el fin de asegurar el efecto clínico de la atomoxetina. La respuesta al tratamiento se evaluó según el cambio del puntaje de la ADHDRS obtenido ante su aplicación a los padres o cuidadores de los pacientes. Los ítems de esta escala

se corresponden con los criterios diagnósticos incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). La herramienta es de utilidad para evaluar la gravedad del cuadro clínico.

La respuesta al tratamiento se definió ante la disminución mayor del 40% del puntaje total de la ADHDRS luego de 6 semanas de tratamiento. En segundo lugar se comparó la proporción de pacientes que alcanzó una disminución mayor o igual al 25% del puntaje de la ADHDRS. También se analizó la cantidad de pacientes que alcanzó un puntaje menor o igual a 2 en la escala CGI-ADHD-S. Por último, se consideró el cambio medio del puntaje total y de las subescalas de la CGI-ADHD-S y de la ADHDRS. El análisis principal se reiteró luego de 8 y 10 semanas de iniciado el estudio.

Resultados

Se incluyeron 7 estudios publicados en 6 artículos entre 2002 y 2008, realizados en poblaciones de 75 a 420 pacientes y patrocinados por la compañía fabricante de atomoxetina. En 2 estudios no se permitió la participación de pacientes con antecedente de tratamiento con metilfenidato. Esto podría haber generado un sesgo en contra de la atomoxetina, ya que generalmente la ausencia de antecedentes de tratamiento se asocia con respuesta más favorable.

La población por intención de tratar estuvo conformada por 1 391 niños y adolescentes con una media de 10.2 años; 823 recibieron atomoxetina y 568 fueron tratados con metilfenidato. No se observaron diferencias demográficas significativas entre los pacientes que recibieron uno u otro fármaco. La mayoría tenían 12 años o menos, eran de sexo masculino y origen caucásico. El 72.5% de los pacientes reunió los criterios para el diagnóstico de TDAH subtipo combinado, en tanto que el 41% presentaba comorbilidad con el trastorno oposicionista desafiante y el 50% tenía antecedente de tratamiento estimulante. De acuerdo con el resultado de la aplicación inicial de las escalas ADHDRS y CGI-ADHD-S, la mayoría de los pacientes estaba notablemente enferma (puntajes promedio 40 y 4.9, respectivamente).

Luego de 4 semanas de tratamiento, el 53.6% y 54.4% de los pacientes habían respondido al tratamiento con atomoxetina o metilfenidato, respectivamente. Luego de 6 semanas de tratamiento se apreció la no inferioridad de la atomoxetina en comparación con el metilfenidato. La evaluación del número necesario de pacientes a tratar indicó que para obtener un caso adicional de respuesta, un total de 112 pacientes debían recibir metilfenidato en lugar de atomoxetina. Luego de 10 semanas de seguimiento, los índices de respuesta fueron mayores en comparación con lo observado a las 6 semanas de tratamiento y se correspondieron con el 67% y 60.5% de los casos ante la administración de atomoxetina o metilfenidato, respectivamente.

Al considerar la respuesta al tratamiento como la disminución mayor o igual al 25% del puntaje total de la ADHDRS luego de 6 semanas de estudio, la proporción de sujetos que respondió al tratamiento fue del 69% con la administración de atomoxetina y del 70% con el empleo de metilfenidato. La estimación efectuada a las 10 semanas de estudio indicó la respuesta al tratamiento en el 77.5% y 76.5% de los casos, en orden sucesivo. Al considerar la respuesta como la obtención de 1 o 2 puntos en la escala CGI-ADHD-S luego de 6 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes que respondió a la administración de atomoxetina o metilfenidato fue del 18.2% y 24.3%, respectivamente. Luego de 10 semanas de estudio, estos porcentajes fueron 26.5% y 39.4%, en igual orden. En este caso, la diferencia absoluta entre ambos grupos favoreció al metilfenidato.

Los dos grupos presentaron una disminución de la gravedad sintomática. Esta gravedad fue leve a moderada luego de 6 semanas de tratamiento. La administración de atomoxetina o metilfenidato se asoció con la reducción promedio del resultado de la ADHDRS de 14.9 y 16.6 puntos, respectivamente. En cuanto a la escala CGI-ADHD-S, el resultado disminuyó 1.3 y 1.5 puntos luego de 6 semanas de tratamiento con atomoxetina o metilfenidato, en orden sucesivo. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en ningún momento de evaluación y el puntaje de la ADHDRS mejoró progresivamente hasta las 10 semanas de estudio en las dos ramas. Por último, la dosis media de atomoxetina y metilfenidato a las 6 semanas de tratamiento fue de 1.3 mg/kg/día y 0.8 mg/kg/día, respectivamente.

Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados del presente metanálisis, la atomoxetina no es inferior en comparación con el metilfenidato al evaluar la respuesta al tratamiento de los pacientes con TDAH. Los resultados coincidieron con lo observado en cada uno de los estudios incluidos, aunque se obtuvieron hallazgos heterogéneos respecto de la eficacia de la atomoxetina. Dada la probabilidad similar de alcanzar una disminución sintomática clínicamente significativa a corto plazo con la administración de atomoxetina o metilfenidato, la elección del fármaco debería adecuarse a las necesidades y preferencias del paciente y a las características de cada caso en particular.

El empleo de metilfenidato puede tener lugar de acuerdo con las demandas cognitivas del paciente, ya que se asocia con respuesta más rápida en comparación con la administración de atomoxetina. Esta última no tiene un efecto inmediato pero resulta útil para mejorar el desempeño de los pacientes que presentan trastornos del sueño y disminuir la ansiedad y los síntomas vinculados con el síndrome de Tourette en caso de TDAH. De todos modos, no existen estudios que contraindiquen el empleo de metilfenidato en pacientes con estas comorbilidades. A diferencia de los estimulantes como el metilfenidato, la atomoxetina no es una droga de abuso. Finalmente, es posible que los fármacos difieran en términos de tolerabilidad. Por lo tanto, resulta útil que su eficacia para mejorar los síntomas de TDAH sea similar.

Entre las limitaciones del presente metanálisis se destaca que la duración de los estudios incluidos fue breve. Además, hubo diferencias en términos metodológicos y existe la posibilidad de un sesgo de publicación que afecte la validez de los resultados. Todos los trabajos incluidos fueron patrocinados por el laboratorio fabricante de la atomoxetina. Finalmente, sólo se tuvieron en cuenta estudios en los que se empleó la ADHDRS. Por este motivo, los resultados no pueden generalizarse a otros criterios de evaluación como el desempeño académico, familiar y social de los pacientes. Son necesarias investigaciones adicionales para evaluar la eficacia de la atomoxetina y del metilfenidato en términos de mejoría sintomática en pacientes con otros subtipos de TDAH o con otras características.

La eficacia de la atomoxetina para mejorar los síntomas principales observados en niños y adolescentes con TDAH es similar frente a la eficacia del metilfenidato.

5 - Eficacia y Seguridad del Empleo Complementario de Ezogabina (Retigabina) en la Epilepsia Parcial Refractaria

Brodie MJ, Lerche H, Mansbach H y colaboradores

Western Infirmary, Glasgow, Reino Unido; University Hospital Ulm, Ulm, Alemania y otros centros participantes

[Efficacy and Safety of Adjunctive Ezogabine (Retigabine) in Refractory Partial Epilepsy]

Neurology 75:1817-1824, Nov 2010

La ezogabina/retigabina, de acción anticonvulsivante, estabiliza los canales de potasio en una conformación abierta, lo que resulta en hiperpolarización y disminución de la excitabilidad neuronal.

Los canales de potasio intervienen en la regulación de la excitabilidad neuronal; concretamente, el aumento de la conductividad del potasio resulta en hiperpolarización y disminución de la excitabilidad neuronal. La ezogabina/retigabina (EZG [RTG]) es una nueva droga cuya acción anticonvulsivante se relaciona con la estabilización de los canales de potasio de la familia Kv7 en una conformación abierta. Esto resulta en una corriente tipo M y en la regulación de la descarga neuronal. Según lo informado, la activación de las corrientes tipo M, mediante la apertura de los canales Kv7.2 y Kv7.3, puede ser de suma utilidad para el tratamiento de los pacientes epilépticos. En coincidencia, se halló que la administración complementaria de 600, 900 y 1 200 mg/día de EZG (RTG) disminuye la frecuencia de las crisis parciales en comparación con el empleo de placebo.

Para confirmar la utilidad de la EZG (RTG) se llevaron a cabo 2 estudios de fase III, denominados *Retigabine Efficacy and Safety Trials for Partial Onset Epilepsy* (RESTORE 1 y RESTORE 2), a doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos. En el estudio RESTORE 1 se evaluó el empleo complementario de 1 200 mg/día de EZG (RTG), en tanto que en el RESTORE 2 se evaluó el empleo complementario de 600 y 900 mg/día de la droga. El objetivo del presente artículo fue informar los resultados del estudio RESTORE 2.

Pacientes y métodos

El estudio RESTORE 2 se llevó a cabo entre febrero de 2006 y abril de 2008 con el fin de evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de tres tomas diarias de 200 mg o 300 mg de EZG (RTG) frente a la administración de placebo. Participaron centros de atención ubicados en Australia, Bélgica, Francia, Alemania y Hungría, entre otros países. Los pacientes incluidos tenían entre 18 y 75 años y presentaban epilepsia localizada refractaria al tratamiento con uno a tres antiepilépticos. Sólo se incluyeron pacientes con antecedente de 4 crisis o más cada 28 días, sin períodos libres de crisis mayores de 21 días durante una etapa de 8 semanas antes del inicio del estudio.

El estudio incluyó una fase inicial prospectiva de 8 semanas, una fase de titulación de 4 semanas, una fase de mantenimiento de 12 semanas y una última etapa de transición de 4 semanas, durante la cual los pacientes podían optar por participar de una fase abierta de extensión. Transcurridas las primeras 8 semanas de estudio, los sujetos fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir EZG (RTG) en dosis de 600 mg/día, 900 mg/día o placebo, por vía oral. La dosis inicial fue de 300 mg/día en todos los casos. Una vez finalizado el período de titulación, los pacientes continuaron la terapia de mantenimiento sin disminuir la dosis.

El parámetro principal de eficacia fue el cambio de la frecuencia de las crisis durante un lapso de 28 días. Para

evaluarlo, los pacientes llevaron un registro diario de las crisis; además, se consideró la respuesta al tratamiento. La seguridad de la terapéutica se evaluó según la aparición de eventos adversos y los cambios de los parámetros de laboratorio. También se evaluó la función vesical dada la asociación entre los trastornos urinarios y la farmacología de los canales Kv7. Esta evaluación se efectuó mediante el *American Urology Association Symptom Index*. Por último, se solicitó a los pacientes que informaran ante el cambio del color de la orina.

Resultados

Se incluyeron 539 pacientes; 179 recibieron placebo, 181 fueron tratados EZG (RTG) en dosis de 600 mg/día y 179 fueron asignados a EZG (RTG) en dosis de 900 mg/día. Ciento cincuenta y tres y 140 pacientes asignados a placebo completaron el estudio y participaron de la fase abierta, respectivamente; lo mismo sucedió con 135 y 127 sujetos asignados a tratamiento con 600 mg/día de EZG (RTG) y con 121 y 109 participantes que recibieron 900 mg/día de EZG (RTG), en igual orden.

No se observaron diferencias clínicas o demográficas significativas entre los grupos. El 23%, 49% y 28% de los pacientes recibía tratamiento con uno, dos o tres antiepilépticos, respectivamente; los más empleados fueron carbamazepina (48%), lamotrigina (27%), ácido valproico (26%) y levetiracetam (22%).

El porcentaje medio de disminución de la frecuencia total de crisis parciales, desde el inicio hasta el final de la fase a doble ciego, fue mayor ante el empleo de EZG (RTG) en dosis de 600 mg/día y 900 mg/día en comparación con la administración de placebo, con porcentajes de 27.9%, 39.9% y 15.9%, respectivamente. El índice de respuesta durante la fase de mantenimiento también fue superior ante la administración de 600 y 900 mg/día de EZG (RTG) en comparación con el empleo de placebo. En este caso, los porcentajes fueron 38.6%, 47% y 18.9%, en igual orden. El número necesario de pacientes a tratar asociado con la obtención de una respuesta terapéutica fue 5 ante la administración de 600 mg/día y 3.6 ante la dosis de 900 mg/día de EZG (RTG). Además, se halló que los índices de respuesta y la frecuencia de las crisis no difirieron según la presencia de más o menos 8 crisis durante los 28 días iniciales de estudio. Esto coincide con la superioridad de la droga en comparación con el placebo.

Entre los pacientes que completaron el estudio, los índices de respuesta durante la fase de mantenimiento fueron 19.6%, 39.3% y 49.6% ante la administración de placebo, 600 mg/día y 900 mg/día de EZG (RTG), respectivamente. Además, el 6.7%, 17.1% y 20.1% de los pacientes, en igual orden, presentaron una disminución mayor del 75% de la frecuencia de las crisis. En cambio, esta frecuencia no disminuyó en el 31%, 23% y 20% de los casos, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos respecto de la proporción de pacientes libres de crisis.

El 66% de los sujetos tratados con placebo refirieron eventos adversos. Esto se verificó en el 73% de los pacientes que recibieron 600 mg/día de EZG (RTG) y en el 79% de los que fueron tratados con 900 mg/día de la droga. En general, los eventos adversos fueron leves y tuvieron lugar durante la fase de titulación. Los cuadros más frecuentes fueron los mareos, la somnolencia, las cefaleas y la fatiga. La proporción de pacientes que abandonó el estudio debido a la aparición de eventos adversos aumentó a medida que lo hizo la dosis del fármaco. En este caso, los motivos más frecuentes de interrupción fueron la somnolencia y los mareos.

Se registraron 2 muertes súbitas inesperadas, una en un paciente tratado con placebo y otra en un sujeto que recibió EZG (RTG). El 4% de los pacientes tratados con placebo y el 8% de los que recibieron EZG (RTG) presentaron eventos adversos graves, como convulsiones. El aumento ponderal fue leve en todos los casos y se aproximó a un kilogramo. No se registraron cambios significativos de los parámetros electrocardiográficos ni de la función vesical. No obstante, un paciente tratado con placebo, un sujeto que recibió 600 mg/día de EZG (RTG) y 2 participantes asignados a 900 mg/día de la droga presentaron cromaturia. Por último, un paciente tuvo un cuadro de nefritis y 2, retención urinaria, motivo por el cual abandonaron el estudio.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, el agregado de 600 o 900 mg/día de EZG (RTG) es de utilidad para disminuir la frecuencia de las crisis en pacientes con epilepsia parcial refractaria con generalización secundaria o sin ella, tratados con uno a tres antiepilépticos. No se observaron diferencias en términos de magnitud de eficacia entre ambas dosis de EZG (RTG). En general, los efectos adversos del tratamiento se relacionaron con el sistema nervioso central y con la dosis de la droga, fueron leves a moderados, transitorios, y tuvieron lugar durante el período de titulación. Los eventos adversos observados no difirieron en comparación con el empleo de otros antiepilépticos nuevos. La mayoría de los eventos adversos graves consistieron en la aparición de convulsiones. Los 2 casos de muerte súbita coincidieron con lo esperado para la población estudiada.

Como ya se mencionó, los canales Kv7.2-Kv7.5 se expresan en el sistema nervioso central y en la vejiga. Por este motivo, se prestó especial atención a la aparición de eventos adversos relacionados con el sistema urinario. Como resultado, no se observó un efecto de la EZG (RTG) sobre la función vesical, aunque su administración se asoció con disuria y decoloración urinaria, entre otros cuadros. La importancia de los efectos mencionados sólo podrá conocerse cuando la EZG (RTG) sea utilizada con mayor frecuencia en la práctica clínica.

El presente estudio tiene las limitaciones inherentes a cualquier ensayo controlado con placebo efectuado con el fin de obtener la aprobación para el empleo de una droga determinada.

De todos modos, los resultados obtenidos permiten indicar la utilidad de la EZG (RTG) para el tratamiento de los pacientes epilépticos adultos que presentan crisis parciales con generalización secundaria o sin ella. A la eficacia y tolerabilidad de la EZG (RTG) debe sumarse su mecanismo de acción, que permite una disminución directa de la excitabilidad neuronal. Esto convierte a la EZG (RTG) en una opción terapéutica adecuada para el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial refractaria.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/119086

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

6 - Déficit Volumétrico Cerebral Relacionado con la Impulsividad en Caso de Comorbilidad entre la Esquizofrenia y las Adicciones

Schiffer B, Müller BW, Gizewski ER y colaboradores

University of Duisburg-Essen, Essen y otros centros participantes; Alemania

[*Impulsivity-Related Brain Volume Deficits in Schizophrenia-Addiction Comorbidity*]

Brain 133(10):3093-3103, Nov 2010

El abuso de sustancias es un factor importante de riesgo de violencia en caso de esquizofrenia; esto se corresponde con la asociación entre la violencia y la impulsividad observada en pacientes adictos esquizofrénicos y no esquizofrénicos.

La comorbilidad entre el abuso de sustancias y la esquizofrenia es frecuente y tiene consecuencias negativas como la disminución de la calidad de vida y del cumplimiento terapéutico y el aumento de los índices de recaídas, hospitalización y conducta violenta. No obstante, el efecto de esta comorbilidad sobre el funcionamiento cerebral se desconoce. De acuerdo con los resultados de estudios realizados mediante morfometría basada en vóxeles, los pacientes esquizofrénicos presentan afección estructural cerebral, principalmente en la corteza frontotemporal. Concretamente, se informó una disminución del volumen de las cortezas temporal medial y superior y de regiones frontales.

Entre las sustancias más consumidas por los pacientes esquizofrénicos se incluye el alcohol, la nicotina, la cocaína y el cannabis. Debe considerarse que el consumo de sustancias aumenta la actividad dopaminérgica mesolímbica y genera neurotoxicidad en los circuitos frontosubcorticales. A su vez, esta afectación exacerbaría la disfunción dopaminérgica y frontosubcortical asociada con la esquizofrenia. Asimismo, en un estudio realizado mediante resonancia magnética nuclear (RMN) se observaron cambios morfológicos del lóbulo frontal en pacientes adictos. De todos modos, la información al respecto es limitada y heterogénea. Tampoco existe información suficiente sobre el funcionamiento cognitivo y ejecutivo de los pacientes esquizofrénicos que consumen sustancias; ambos se relacionan con la integridad funcional de los circuitos frontosubcorticales.

Algunos autores propusieron que los pacientes adictos presentan trastornos vinculados con la interrupción de los procesos automáticos de mala adaptación que llevan al consumo de sustancias. De hecho, la abstinencia requiere de esta inhibición y de la capacidad de reemplazar un objetivo cognitivo por otro. En coincidencia, la imposibilidad de inhibir la respuesta vinculada con la impulsividad predice el consumo de alcohol y drogas. Lo antedicho permite destacar la importancia de la impulsividad en términos de comorbilidad entre las adicciones y la esquizofrenia.

El constructo de impulsividad puede conceptualizarse como un rasgo de la personalidad que incluye componentes cognitivos y conductuales y lleva al acto no meditado con el fin de satisfacer un deseo. La impulsividad se relaciona con el consumo de sustancias a temprana edad y con susceptibilidad elevada para presentar un trastorno por consumo de sustancias. Asimismo, se halló una asociación entre la impulsividad y la disminución del volumen de la sustancia gris orbitofrontal. En consecuencia, se sugiere que los pacientes esquizofrénicos adictos presentan un nivel elevado de déficit ejecutivo e impulsividad de rasgo en comparación con aquellos esquizofrénicos no adictos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de

evaluar las diferencias de funcionamiento ejecutivo e impulsividad entre los pacientes esquizofrénicos adictos y no adictos. En segundo lugar, se valoró la asociación entre los volúmenes cerebrales y la impulsividad. Los autores propusieron que la comorbilidad con el abuso de sustancias se asociaría con el aumento de la impulsividad de rasgo que, a su vez, guardaría una correlación con el déficit de sustancia gris en áreas prefrontales o frontosubcorticales vinculadas con el control ejecutivo.

Pacientes y métodos

Participaron 51 hombres de 23 a 55 años. En el grupo con esquizofrenia se incluyeron 24 pacientes ambulatorios con esquizofrenia paranoide crónica. Se los subdividió en subgrupos. Doce pacientes tenían antecedentes de dependencia de alcohol o uso indebido de cannabis, estimulantes y otras sustancias y conformaron el grupo comórbido. El grupo con esquizofrenia sin comorbilidad incluyó 12 pacientes sin antecedentes de consumo de alcohol o sustancias diferentes de la nicotina. El diagnóstico se efectuó mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID-I y SCID-II). Para evaluar la gravedad sintomática se empleó la *Positive and Negative Syndrome Scale*. Los pacientes esquizofrénicos recibían tratamiento antipsicótico, en general con agentes atípicos o con una combinación de agentes típicos y atípicos.

El grupo control constó de 27 individuos y también fue dividido según la presencia o ausencia de adicciones. En este caso, se identificaron 13 individuos que consumían alcohol, cannabis, opiáceos, estimulantes y otras sustancias. Finalmente, se incluyeron 14 individuos sanos. El 83% de los pacientes esquizofrénicos y el 78% de los individuos no esquizofrénicos eran tabaquistas. Ningún paciente había consumido sustancias durante el último año. Esto se confirmó mediante análisis de orina.

La gravedad de la adicción se evaluó mediante el *Michigan Alcohol Screening Test* y el *Drug Abuse Screening Test-20*. Con el fin de valorar el funcionamiento ejecutivo y la impulsividad se llevaron a cabo evaluaciones neuropsicológicas. La flexibilidad cognitiva reactiva, es decir, la capacidad para modificar una respuesta conductual ante un cambio del contexto, se evaluó mediante el *Trail Making Test* y la *Wisconsin Card Sorting Task* (WCST). También se aplicó una prueba de fluidez verbal y se evaluó la memoria visuoespacial mediante el *Corsi Block Tapping Test* y la *Wechsler Memory Scale, Revised*. Los errores de perseveración se evaluaron mediante la WCST y una prueba *Go/No-go*. La capacidad de planificación se evaluó mediante la prueba *Tower of London* y la impulsividad, con la *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS-11).

Con el fin de evaluar la relación entre los parámetros vinculados con el funcionamiento cognitivo y la impulsividad y los volúmenes de sustancia gris, la información obtenida de las pruebas efectuadas se reordenó en cinco dominios, que incluyeron la flexibilidad cognitiva reactiva, la flexibilidad cognitiva espontánea, la memoria visuoespacial, la inhibición y la planificación. Las neuroimágenes se obtuvieron mediante RMN y el análisis del volumen de la sustancia gris y cerebral total se llevó a cabo mediante morfometría basada en vóxeles.

Resultados

En general, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en términos de características clínicas o demográficas. Asimismo, la gravedad del consumo de alcohol y drogas fue similar entre ambos grupos de pacientes adictos. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al cociente intelectual, aunque los parámetros vinculados con el

funcionamiento ejecutivo arrojaron diferencias significativas. En este sentido, la esquizofrenia tuvo un efecto sustancial sobre la flexibilidad cognitiva reactiva y espontánea. Ambos parámetros se asociaron con resultados desfavorables en caso de esquizofrenia en comparación con lo observado en individuos sanos.

Otro hallazgo a destacar fue que los pacientes adictos presentaron resultados desfavorables en comparación con los individuos sanos en cuanto al déficit de la capacidad de inhibición. Este déficit fue máximo entre los pacientes adictos. El resultado fue aún más desfavorable para aquellos con esquizofrenia y adicciones en comparación con los individuos no esquizofrénicos al considerar el dominio de planificación.

La BIS-11 arrojó diferencias significativas entre los grupos en todas las escalas, excepto la de impulsividad motora. De acuerdo con el puntaje total de la BIS-11, los resultados obtenidos por los individuos adictos fueron similares y significativamente superiores en comparación con los resultados correspondientes a los individuos sanos. Asimismo, los pacientes con esquizofrenia y adicciones alcanzaron un nivel significativo de incapacidad de planificación en comparación con los individuos sanos y los sujetos esquizofrénicos no adictos. No se observaron diferencias al respecto en comparación con los individuos adictos.

Los grupos no difirieron en términos de volumen cerebral, la sustancia blanca o el líquido cefalorraquídeo, pero sí en cuanto al volumen total de la sustancia gris. Debe considerarse que los pacientes adictos presentaron un volumen de sustancia gris significativamente menor en comparación con los individuos sanos. Esto también se observó al comparar a los pacientes esquizofrénicos no adictos con los individuos sanos, aunque en menor medida. Los pacientes adictos con esquizofrenia o sin ella y los sujetos esquizofrénicos no adictos presentaron disminución del volumen de la sustancia gris en regiones frontotemporales en comparación con los individuos sanos. La adicción se asoció con la disminución adicional del volumen de sustancia gris en la corteza cingulada anterior y en la región frontopolar. Esta disminución fue similar pero inferior en presencia de comorbilidad con esquizofrenia y no se observó entre los pacientes esquizofrénicos no adictos.

Los pacientes con esquizofrenia y adicciones presentaron déficit significativo del volumen de sustancia gris de la corteza cingulada anterior, la región frontopolar izquierda y el lóbulo parietal superior izquierdo en comparación con los pacientes esquizofrénicos no adictos. En cambio, los pacientes esquizofrénicos no adictos sólo presentaron déficit significativo en comparación con los pacientes esquizofrénicos adictos en cuanto al volumen de la sustancia gris de la corteza temporopolar derecha. Al considerar la duración de la enfermedad como covariable, la diferencia de volumen de la corteza cingulada anterior ya no resultó significativa.

El análisis de correlación entre el volumen de la sustancia gris y la impulsividad indicó una relación positiva entre la capacidad de inhibición y el volumen de las cortezas frontopolar izquierda, cingulada anterior izquierda, orbitofrontal medial y temporal superior. En coincidencia, la adicción se asoció con la disminución volumétrica superior en dichas áreas y con un déficit más acentuado de la capacidad de inhibición. La capacidad de planificación se correlacionó en forma positiva con el volumen de la corteza orbitofrontal medial izquierda y cingulada anterior derecha en todos los grupos. También se observó una correlación negativa entre el volumen de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el puntaje total y de las subescalas de la BIS-11, con excepción de la subescala correspondiente a la impulsividad atencional. Esta impulsividad se correlacionó en forma negativa con el volumen de las cortezas motora suplementaria izquierda y

orbitofrontal medial derecha. La impulsividad también se correlacionó negativamente con el volumen frontopolar izquierdo. En coincidencia, los individuos adictos presentaron el mayor nivel de impulsividad y de disminución del volumen de la sustancia gris.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes esquizofrénicos, adictos o con ambas alteraciones presentan déficit de sustancia gris en comparación con los individuos sanos, aunque éste parece mayor entre los sujetos adictos en presencia o ausencia de esquizofrenia. El déficit de volumen cortical temporal y orbitofrontal lateral se relaciona en mayor medida con el diagnóstico de esquizofrenia. En cambio, la disminución volumétrica en las cortezas orbitofrontal medial, cingulada anterior, prefrontal dorsolateral y frontopolar se vincula principalmente con las adicciones. En coincidencia con lo esperado, la adicción se asoció con el aumento de la impulsividad que, a su vez, se correlacionó con la disminución del volumen de la sustancia gris en regiones relacionadas con las adicciones. Asimismo, los pacientes con esquizofrenia y adicciones presentaron disminución significativa del volumen de las cortezas frontopolar y cingulada anterior en comparación con los pacientes esquizofrénicos no adictos.

La comorbilidad entre la esquizofrenia y las adicciones se asoció significativamente con la impulsividad y la incapacidad de planificación. Estas características se relacionaron con los mismos volúmenes de sustancia gris que la capacidad de inhibición de la conducta al analizar las cortezas orbitofrontal, cingulada anterior y frontopolar. Estas áreas estarían asociadas con la impulsividad y la adicción y forman parte de circuitos conductuales relevantes que proyectan el estriado ventral, el globo pálido, la sustancia *nigra* y el tálamo. Los circuitos mencionados son el medial-orbitofrontal-córtico-frontosubcortical vinculado con la disregulación afectiva, la conducta social y la impulsividad, y el superior-medial-frontosubcortical, importante para el control cognitivo, la apatía y la motivación. La afección de las regiones involucradas en estos circuitos parece contribuir con la evolución negativa de los pacientes adictos en términos de impulsividad y conducta antisocial y violenta.

Un hallazgo a destacar es el volumen mayor de sustancia gris entre los pacientes esquizofrénicos adictos en comparación con aquellos adictos no esquizofrénicos. Según los autores, esto se debe a que la gravedad de la adicción es mayor en ausencia de esquizofrenia. Los investigadores sugieren que existe un proceso de pérdida volumétrica progresiva de la sustancia gris frontopolar, medial temporal y cerebelar relacionado con la duración de la dependencia. Una vez que cesa el consumo de sustancias, existiría una recuperación progresiva.

Los pacientes esquizofrénicos presentaron disminución del volumen de la sustancia gris de la corteza temporal superior derecha; no obstante, los sujetos esquizofrénicos no adictos tuvieron disminución significativa del volumen del polo temporal en comparación con los sujetos sanos y con los pacientes esquizofrénicos adictos. El polo temporal es una región importante respecto de la teoría de la mente y la cognición social. Es posible que la comorbilidad con la adicción preserve ciertas capacidades mentales en individuos esquizofrénicos. De hecho, se informó una asociación entre la patología dual y el nivel superior de habilidades sociales en

comparación con lo observado en pacientes esquizofrénicos no adictos.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que la cantidad de participantes fue escasa. Además, la heterogeneidad de los pacientes en cuanto al tipo de sustancia consumida impidió replicar los hallazgos obtenidos en otros estudios. A la hora de interpretar los resultados también debe considerarse que los participantes se mantuvieron en abstinencia durante un año antes del inicio del estudio. Son necesarios estudios adicionales sobre la relación entre el abuso de sustancias, la impulsividad y la afección del volumen frontopolar y la corteza cingulada anterior en pacientes con patología dual.

Conclusión

El aumento de la impulsividad y la incapacidad de planificación en pacientes adictos se relacionan con la disminución del volumen de la sustancia gris de las cortezas orbitofrontal, prefrontal dorsolateral y cingulada anterior y de la región frontopolar. Esto es especialmente notorio en pacientes con patología dual. A diferencia de los pacientes esquizofrénicos no adictos, aquellos con comorbilidad entre la esquizofrenia y las adicciones presentaron disminución volumétrica acentuada sólo en la región frontopolar y en la corteza cingulada anterior. El abuso de sustancias es un factor de riesgo de violencia importante en caso de esquizofrenia. Esto se corresponde con la asociación entre la violencia y la impulsividad observada en pacientes adictos esquizofrénicos y no esquizofrénicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/119111

7 - Aparición de Síntomas Neuropsiquiátricos y Trastornos Psiquiátricos en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Leve y Subtipos de Deterioro Cognitivo Leve

Di Iulio F, Palmer K, Spalletta G y colaboradores

Istituto di Ricovero e Cura a Carrattere Scientifico y otros centros participantes; Roma, Italia

[Occurrence of Neuropsychiatric Symptoms and Psychiatric Disorders in Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Subtypes]

International Psychogeriatrics 22(4):629-640, Jun 2010

Los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes en pacientes con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve son la apatía y la depresión. Es fundamental que los profesionales consideren su presencia y efectúen una evaluación neurológica y psiquiátrica minuciosa.

Se estima que más de un tercio de los pacientes con demencia presenta síntomas neuropsiquiátricos. Esto resulta en un aumento de la carga de la enfermedad y de la frecuencia de institucionalización, tanto en caso de enfermedad de Alzheimer (EA) como de deterioro cognitivo leve (DCL). Según lo informado, la depresión y la apatía son los síntomas neuropsiquiátricos más prevalentes en la población con EA. Lamentablemente, la información sobre la frecuencia relativa de estos síntomas en pacientes con EA o DCL es limitada.

Entre las herramientas disponibles para evaluar los

síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EA se incluyen parámetros continuos como el *Neuropsychiatric Inventory* (NI) o estrategias categóricas efectuadas mediante la aplicación de criterios diagnósticos. Los estudios sobre la prevalencia de depresión o apatía en pacientes con DCL efectuados mediante instrumentos diagnósticos específicos son escasos. Debe considerarse que la identificación temprana de síntomas neuropsiquiátricos en caso de DCL permitiría predecir en cierta medida el curso clínico de la demencia. A su vez, esto sería de utilidad pronóstica y terapéutica.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar la frecuencia de depresión y apatía en pacientes con EA, DCL amnésico o DCL multidominio. En segundo lugar se comparó la frecuencia y la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EA, DCL e individuos sanos. Por último, se evaluó la influencia de variables sociodemográficas y el nivel de deterioro cognitivo y funcional sobre las asociaciones encontradas.

Pacientes y métodos

De 352 participantes evaluados en tres clínicas de la memoria en Roma, se incluyeron 119, 68 y 58 individuos con EA, DCL multidominio y DCL amnésico, respectivamente. Además, participaron 107 controles cognitivamente sanos. Todos fueron evaluados desde el punto de vista neurológico, psiquiátrico y cognitivo; además, se entrevistó a los cuidadores de los pacientes. Los sujetos habían sido diagnosticados recientemente y aún no recibían tratamiento farmacológico. Las características sociodemográficas evaluadas incluyeron la edad, el sexo y el nivel educativo. También se evaluó el desempeño cotidiano según la capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria e instrumentales mediante la *Katz Scale* y la *Lawton and Brody's Scale*. El desempeño cognitivo general se evaluó mediante la *Mini Mental State Examination* (MMSE). Los dominios cognitivos se evaluaron mediante la *Mental Deterioration Battery* (MDB), entre otras herramientas.

El diagnóstico de EA fue llevado a cabo por un especialista en neurología clínica. La EA leve se definió en presencia de un cuadro compatible con el diagnóstico de EA probable, un puntaje mayor de 18 en la MMSE y un puntaje igual a 1 en el *Clinical Dementia Rating* (CDR). El DCL se definió en caso de déficit mnésico subjetivo, desempeño cotidiano y cognitivo normales, afección de la memoria según la edad y ausencia de demencia. El DCL amnésico se estableció en caso de afectación verificada en una prueba de memoria con funcionamiento normal en las pruebas de funcionamiento visuoespacial, ejecutivo y lenguaje. El DCL multidominio se definió en presencia de deterioro en al menos un dominio cognitivo además del mnésico.

Los trastornos psiquiátricos se evaluaron mediante una entrevista estructurada que incluyó la aplicación de criterios diagnósticos para depresión, apatía y psicosis. Los síntomas neuropsiquiátricos se evaluaron mediante el NI. Para cada síntoma se consideró la frecuencia y gravedad.

Resultados

Como era de esperar, el puntaje medio obtenido al evaluar las actividades cotidianas fue desfavorable entre los pacientes con EA en comparación con aquellos con DCL. Aproximadamente el 50% de los pacientes con EA presentó depresión o apatía. Asimismo, la probabilidad de depresión fue 3 veces mayor entre los pacientes con EA en comparación con aquellos con DCL amnésico. No se observó una diferencia significativa entre los pacientes con EA o DCL multidominio en cuanto a la frecuencia de depresión, que fue superior en ambos grupos en comparación con lo observado en individuos con DCL amnésico. No obstante, la realización

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

de un análisis de regresión logística indicó la ausencia de diferencias significativas de riesgo de depresión entre ambos tipos de DCL.

Los pacientes con EA tienen riesgo mayor de obtener el diagnóstico de trastorno apático en comparación con el DCL amnésico y el DCL multidominio. La diferencia de frecuencia de trastorno apático entre estos dos subtipos de DCL no fue estadísticamente significativa.

El 7.6% de los pacientes con EA presentaron trastorno psicótico. Esto se observó en el 1.5% y 1.7% de los pacientes con DCL amnésico o DCL multidominio, respectivamente. La aparición de síntomas apáticos y depresivos fue progresiva a medida que aumentó la gravedad de los síndromes cognitivos. La frecuencia de estos síntomas fue mayor entre los pacientes con EA. En caso de DCL multidominio, la frecuencia de síntomas depresivos fue similar pero este cuadro fue de menor gravedad en comparación con lo observado en presencia de EA. La agitación fue más prevalente entre los pacientes con EA en comparación con aquellos con DCL. En cambio, la frecuencia y gravedad de la agitación fue similar en ambos grupos de pacientes con DCL. En cuanto a la irritabilidad, el patrón sintomático fue similar al vinculado con la agitación. Finalmente, la desinhibición se observó en el 37.8%, 14.7%, 5.2% y 0.9% de los individuos con EA, DCL multidominio, DCL amnésico o sanos. El comportamiento motor aberrante fue frecuente en pacientes con EA (52.1%).

No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con EA o DCL y el grupo control en cuanto a la presencia de síntomas de ansiedad o síntomas vespertinos. En cambio, la presencia de alteraciones cognitivas se asoció con aumento de la probabilidad de apatía, especialmente en caso de EA. El riesgo de síntomas depresivos fue mayor entre los pacientes con DCL o EA en comparación con el grupo control; riesgo que aumentó a medida que lo hizo la gravedad del deterioro cognitivo, al igual que el riesgo de apatía. La irritabilidad fue 6 y 3 veces más frecuente entre los pacientes con EA y DCL en comparación con el grupo control, respectivamente. Respecto de la agitación, el riesgo fue significativamente superior en caso de EA o DCL amnésico en comparación con el grupo control. Mientras que los pacientes con DCL amnésico no presentaron riesgo superior de alteraciones del apetito en comparación con el grupo control, este riesgo fue 9 y 6 veces superior entre los pacientes con EA y DCL multidominio, respectivamente.

Dieciocho integrantes del grupo control presentaron trastornos psiquiátricos, como depresión mayor o menor y trastorno de ansiedad generalizada. La exclusión de estos pacientes resultó en un grupo de 88 individuos sanos. Al reiterar el análisis en este último grupo, sólo se observaron diferencias significativas en cuanto a los síntomas de ansiedad entre el grupo control original y el grupo de 88 pacientes. Concretamente, la ausencia de síntomas de ansiedad tuvo lugar en el 47.7% y 55.7% de los casos, respectivamente. En cambio, la presencia de síntomas leves se verificó en el 32.7% y 29.5% de los casos y la presencia de síntomas clínicamente significativos en el 19.6% y 14.8% de los casos, siempre comparando ambos grupos. Además, los pacientes con DCL multidominio presentaron una frecuencia del doble de síntomas de ansiedad en comparación con el grupo control.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos entre los pacientes con deterioro cognitivo es elevada. En muchos casos, la gravedad de estos síntomas aumentó a medida que se incrementó la gravedad de los síntomas cognitivos. Mientras que el trastorno depresivo fue más frecuente entre los

pacientes con EA y DCL multidominio, el trastorno apático fue menos frecuente en caso de DCL en comparación con lo observado en presencia de EA. En coincidencia con lo informado en otros estudios, la frecuencia de depresión y apatía (tanto los síntomas como los trastornos) fue elevada en caso de EA. Además, esta frecuencia fue mayor entre los pacientes con EA en comparación con aquellos con DCL.

La prevalencia de síntomas apáticos aumentó a medida que se incrementó la gravedad de los síndromes cognitivos. En coincidencia, se informó que la apatía en individuos con DCL predice la evolución hacia la EA. Respecto de la depresión, se propuso que se asocia con cambios patológicos en regiones cerebrales relacionadas con la EA, como el hipocampo. También se propuso que la depresión es una reacción subjetiva ante el deterioro cognitivo. Los autores sugieren que la depresión puede ser una reacción subjetiva ante el déficit cognitivo observada durante los primeros estadios del deterioro, cuando el paciente es consciente de su cuadro clínico, en tanto que esto no tendría lugar en caso de apatía. En cambio, la apatía parece un síntoma asociado con el déficit cognitivo, ya que aumenta a medida que se incrementa la gravedad de este déficit. Asimismo, se sugiere una relación entre la apatía, el funcionamiento ejecutivo, la disfunción frontal y el aumento de la cantidad de haces neurofibrilares.

Los síntomas vespertinos no se asociaron con el deterioro cognitivo. En cambio, la frecuencia de agitación e irritabilidad fue mayor entre los pacientes con EA en comparación con aquellos con DCL. Es posible que ambos cuadros se vinculen con la pérdida de capacidades cognitivas. La ansiedad fue un síntoma frecuente entre los pacientes con DCL multidominio. Se propuso que, en este caso, la ansiedad se relacionaría con un proceso degenerativo y con la progresión hacia la EA. Las alucinaciones, los delirios y la euforia fueron los síntomas menos frecuentes en caso de EA. Esto coincide con lo informado en estudios anteriores y se vincularía con la inclusión de pacientes con EA leve, ya que los síntomas psicóticos son más frecuentes en pacientes con cuadros de EA más avanzada.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la importancia de evaluar con criterios diagnósticos específicos la presencia de trastornos depresivos y apáticos en pacientes con deterioro cognitivo para incrementar la distinción entre ambos trastornos, los cuales son confundidos frecuentemente. La evidencia sugiere que desempeñan papeles neurobiológicos diferentes en la enfermedad y propone considerarlos dos síndromes diferentes. De igual modo, la evaluación de los síntomas psiquiátricos y neuropsiquiátricos es fundamental, ya que pueden constituir la fase premórbida de un trastorno más grave como la EA. Esto es de importancia diagnóstica y terapéutica.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca su diseño transversal. En segundo lugar, el grupo control incluyó individuos con trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión. Por último, los resultados no son generalizables al resto de la población.

Conclusión

Los fenómenos neuropsiquiátricos más frecuentes en pacientes con EA o DCL son la apatía y la depresión, tanto a nivel sintomático como de diagnóstico de enfermedades con características y significados particulares. Es fundamental que los profesionales consideren su presencia a la hora de evaluar pacientes con DCL o EA y efectúen una revisión neurológica y psiquiátrica minuciosa.



8 - Hijos de Padres con Psicosis Afectivas y no Afectivas: Estudio Longitudinal sobre Problemas Conductuales

Donatelli JL, Seidman LK, Buka SL y colaboradores

Brown University, Providence y otros centros participantes; EE.UU.

[Children of Parents with Affective and Nonaffective Psychoses: A Longitudinal Study of Behavior Problems]

American Journal of Psychiatry 167(11):1331-1338, Nov 2010

Los hijos de padres psicóticos presentan un nivel superior de problemas conductuales en comparación con aquellos de padres no psicóticos. El patrón de afección conductual difiere según el sexo de los hijos y el tipo de psicosis de los padres.

La esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. El riesgo para presentar esquizofrenia aumenta en presencia de antecedentes familiares de la enfermedad y alcanza el 12% y el 35-46% en hijos con uno o dos padres afectados por la enfermedad, respectivamente. Además, estos hijos tienen mayor riesgo de presentar otras enfermedades y pueden manifestar características como aislamiento social, agresividad, disfunción interpersonal y déficit neuromotor.

Los hijos de individuos esquizofrénicos también pueden tener problemas de conducta durante la infancia, caracterizados por síntomas de internalización y externalización. Entre los primeros se incluye la timidez, la ansiedad, la depresión, las molestias somáticas y el retraimiento; los síntomas de externalización incluyen la conducta agresiva y delictiva, la inestabilidad emocional y el pasaje al acto. No obstante, la información sobre las características de estos síntomas es heterogénea. Según lo observado en la población general, las niñas presentan más síntomas de internalización y los niños, más síntomas de externalización. También se observaron diferencias relacionadas con el sexo en la población general adulta. Por ejemplo, las hijas de padres separados presentarían depresión, ansiedad y consumo de alcohol; esto no se observó en hombres. Además, en mujeres con riesgo de presentar esquizofrenia se halló inestabilidad emocional e inmadurez. Esto no se verificó en varones de alto riesgo, que presentarían alteraciones de la comunicación verbal y la expresión afectiva y ansiedad en mayor medida que las mujeres de alto riesgo. De todos modos, la información sobre las diferencias entre los varones y las mujeres con riesgo elevado de presentar esquizofrenia es limitada.

El presente estudio se llevó a cabo para comparar la conducta de los niños cuyos padres presentan, o no, enfermedades psicóticas. En segundo lugar, se evaluó si el tipo de psicosis que tienen los padres influye sobre el tipo de problemas de conducta que manifiestan los niños. Por último, se analizó la existencia de diferencias entre los varones y las mujeres en cuanto al patrón de conductas de internalización y externalización. Los autores propusieron que los hijos de padres psicóticos presentarían más conductas de internalización y externalización en comparación con los hijos de padres no psicóticos. Estas conductas podrían observarse desde edades tempranas y parecerían empeorar a medida que transcurre el tiempo. Además, los hijos de padres con cuadros psicóticos afectivos tendrían más conductas de internalización, en tanto que los hijos de padres con psicosis no afectivas presentarían más síntomas de externalización.

Pacientes y métodos

Los participantes integraban la cohorte del *Collaborative Perinatal Project*, también conocido como *New England Family Study*. Esta cohorte incluyó mujeres embarazadas que fueron evaluadas longitudinalmente en forma periódica, al igual que sus hijos. El estudio de seguimiento de individuos de alto riesgo se efectuó mediante la identificación de los padres potencialmente psicóticos, que fueron evaluados con el fin de confirmar o descartar la enfermedad. Esto resultó en la selección de 151 madres y 57 padres pertenecientes a 208 familias. En las 4 familias en las que ambos padres eran psicóticos se seleccionó uno de ellos para ser incluido en la muestra final. La muestra estuvo integrada por 58 padres con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme, 34 padres con otras psicosis no afectivas y 116 padres con psicosis afectivas. El grupo de referencia estuvo conformado por 131 individuos no psicóticos integrantes del *Collaborative Perinatal Project* con características similares al grupo de pacientes en términos de edad, origen étnico, sexo y antecedente de hipoxia de los hijos, entre otros factores. Los 208 padres psicóticos y 131 padres no psicóticos cursaron 466 embarazos. El total de hijos de padres con psicosis afectivas, esquizofrenia, otras psicosis o no psicóticos fue 167, 68, 46 y 185, respectivamente.

Fueron evaluados 377 (196 varones, 181 mujeres) y 408 (204 varones, 204 mujeres) niños a los 4 y 7 años, respectivamente, mediante una batería de pruebas cognitivas y motoras. A los 4 años se evaluó la reactividad emocional, la atención, la orientación a objetivos, la respuesta ante las directivas, el nivel de irritabilidad, la cooperación, la dependencia del evaluador y la actividad y la naturaleza de la actividad y de la comunicación. A los 7 años se llevó a cabo una evaluación conductual que permitió apreciar la independencia del niño con la madre, el temor, la relación con el examinador, la autoconfianza, la reactividad emocional y el nivel de cooperación. También se valoró la tolerancia a la frustración, la dependencia y actividad, la orientación hacia objetivos, la asertividad, la hostilidad y la naturaleza de la actividad y de la comunicación.

Resultados

Los padres psicóticos eran más jóvenes y tuvieron un nivel económico menor que aquellos no psicóticos. Estas diferencias se consideraron a la hora de llevar a cabo los análisis. Los niños con riesgo elevado de psicosis presentaron trastornos de externalización en mayor medida en comparación con los niños sin riesgo de psicosis. Estos últimos niños conformaron el grupo de referencia. De acuerdo con lo observado a la edad de 7 años, la probabilidad de presentar síntomas de externalización en los hijos de padres con psicosis afectivas o con cualquier forma de psicosis fue 2 veces mayor. Este riesgo fue 4 veces mayor al considerar los hijos de padres con esquizofrenia u otras psicosis no afectivas en comparación con el grupo de referencia. No se observaron diferencias según la afectación del padre o la madre. El análisis efectuado a la edad de 4 años indicó un nivel superior de problemas conductuales en hijos de padres psicóticos. No obstante, la diferencia frente a los hijos de padres no psicóticos no fue significativa.

Las niñas con padres psicóticos presentaron significativamente mayor riesgo de síntomas de externalización en comparación con aquellas del grupo de referencia. Esto fue especialmente notorio entre las hijas de padres esquizofrénicos. Además, los hijos varones de padres con psicosis no esquizofrénicas presentaron una probabilidad 4 veces superior de tener problemas de internalización

en comparación con el grupo de referencia. Además, los niños de padres psicóticos fueron más tímidos y retraídos en comparación con los hijos de padres sanos. Esto fue especialmente significativo en hijos de padres con psicosis diferentes de la esquizofrenia. En cuanto a las hijas de padres psicóticos, su nivel de respuestas emocionales inestables fue mayor en comparación con el grupo de referencia. Este hallazgo fue más notorio entre las hijas de padres esquizofrénicos. En general, las alteraciones observadas a los 4 años remitieron antes de los 7 años.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que los hijos de padres psicóticos presentan un nivel superior de problemas conductuales en comparación con los hijos de padres no psicóticos. Asimismo, el patrón de afectación conductual difiere según el sexo de los hijos y el tipo de psicosis de los padres. Como era de esperar, los hijos de padres esquizofrénicos o con otras psicosis no afectivas presentaron riesgo elevado de síntomas de externalización. No obstante, los hijos de padres con psicosis afectivas también presentaron este riesgo. En cuanto a los síntomas de internalización, los hijos de padres con psicosis afectivas presentaron un riesgo levemente elevado.

A los 4 años de los niños no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la presencia de problemas de conducta. De todos modos, los hallazgos coinciden con lo informado por otros autores, que sugirieron que el requerimiento de normalidad aumenta con la edad (incluidas las demandas sociales del ambiente, por ejemplo, la escuela) y esto se acompaña por el aumento de los problemas conductuales en individuos con riesgo de presentar esquizofrenia.

En coincidencia con los resultados de estudios anteriores, la evaluación realizada cuando los niños tenían 7 años reveló diferencias según el sexo. Mientras que las hijas de padres no psicóticos presentaron una frecuencia superior de problemas de internalización en comparación con los hijos varones de padres no psicóticos, los varones con riesgo de psicosis presentaron un nivel mayor de problemas de externalización en comparación con las mujeres con el mismo riesgo. Además, las hijas de padres psicóticos presentaron un índice significativamente elevado de problemas de externalización en comparación con las hijas de padres no psicóticos. En cambio, los niños con riesgo de psicosis presentaron un nivel significativamente elevado de problemas de internalización.

Los hallazgos obtenidos pueden explicarse de diferentes formas. Es posible que los trastornos conductuales observados en niños con riesgo elevado de presentar esquizofrenia constituyan manifestaciones tempranas del fenotipo esquizofrénico y de las diferencias observadas entre mujeres y hombres adultos con esquizofrenia. En coincidencia con los resultados obtenidos, se informó que los familiares de sexo femenino de los pacientes esquizofrénicos presentan más irritabilidad e inestabilidad emocional, mientras que los familiares de sexo masculino tienen una frecuencia superior de aplanamiento afectivo.

Los autores señalan que la esquizofrenia impediría que los padres enfermos tengan una relación adecuada con sus hijos. Esto podría explicar los problemas de internalización y externalización observados en los niños y las niñas de alto riesgo, respectivamente. También es posible que los síntomas de internalización observados en los hijos varones se asocien con actitudes de sobreprotección de los padres. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas al respecto.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la inclusión de una cantidad reducida de participantes y la imposibilidad de generalizar los resultados. Los autores también señalan que la mayoría de los padres eran de sexo femenino. De todos modos, los autores propusieron que los miembros de la familia deben involucrarse en el tratamiento de los pacientes psicóticos; esto permitirá la aplicación de estrategias psicoeducativas para mejorar la crianza de los hijos. También es aconsejable evaluar el desarrollo de los hijos de los pacientes con el fin de detectar y tratar los problemas conductuales. De este modo, se podría mejorar el funcionamiento psicosocial de los niños y prevenir las alteraciones de conducta.

Entre las posibles estrategias terapéuticas para los niños con problemas de internalización se incluye la terapia cognitivo conductual y la educación familiar. Son necesarios estudios longitudinales que permitan evaluar la relación entre los problemas conductuales observados durante la infancia y la afectación psicológica durante la adolescencia y la adultez. De este modo, se conocerá la validez predictiva de los trastornos conductuales observados en hijos de padres psicóticos y se podrán diseñar estrategias terapéuticas adecuadas.

Conclusión

Los hijos de padres psicóticos tienen riesgo elevado de presentar problemas de internalización y externalización a los 7 años, riesgo que parece diferir según el sexo del niño.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119096



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

Novedades seleccionadas

9 - Frecuencia Elevada de Dolor en Pacientes con Depresión

Demyttenaere K, Reed C, Grassi L y colaboradores

Journal of Affective Disorders 125(1-3):53-60, Sep 2010

Los estudios epidemiológicos demuestran que los síntomas físicos dolorosos no serían específicos de la depresión ya que también se observan en pacientes con trastornos de ansiedad. Si bien se desconoce si estos síntomas se asocian con los síntomas no dolorosos registrados en pacientes depresivos, es sabido que el dolor crónico afecta el diagnóstico y la evolución de estos pacientes. De hecho, la presencia de síntomas físicos dolorosos supone la disminución de la magnitud de efecto de los antidepresivos. También se informó que los llamados síntomas somáticos/afectivos son más predictivos de mortalidad general en comparación con los síntomas cognitivos/afectivos en caso de depresión.

El dolor es una experiencia subjetiva. Durante su evaluación es importante considerar la gravedad del síntoma y la afectación del desempeño del paciente que supone su presencia. El estudio *Factors Influencing Depression Endpoints Research* (FINDER) fue llevado a cabo con el objetivo de comprender los factores que influyen sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con depresión que reciben tratamiento antidepresivo en diferentes contextos de atención.

El presente análisis se realizó con el fin de evaluar la gravedad del dolor y la interferencia que genera sobre la actividad de los pacientes depresivos, antes y una vez transcurridos 6 meses de recibir tratamiento. También se valoró la relación entre la gravedad del dolor, la interferencia con el desempeño, la presencia de otros síntomas y las variables demográficas y clínicas, tanto al inicio como a los 6 meses de seguimiento.

El estudio FINDER fue de observación, tuvo una duración de 6 meses y se llevó a cabo en 12 países europeos. Los participantes tenían 18 años como mínimo y estaban por iniciar el tratamiento debido a que presentaban un episodio de depresión. En algunos casos existían antecedentes de episodios depresivos anteriores. Al inicio del estudio se recabó información sobre las características demográficas y los antecedentes psiquiátricos de los pacientes. También se registraron la presencia de comorbilidades, la utilización de recursos de salud y el consumo de psicofármacos. El tratamiento antidepresivo fue decidido por cada investigador e incluyó el empleo de diversos agentes.

Para evaluar el nivel de dolor y su influencia sobre el desempeño cotidiano se aplicaron las *Visual Analogue Scales* (VAS). La gravedad del cuadro clínico se valoró mediante las subescalas de depresión y ansiedad de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-D y HADS-A, respectivamente). Para evaluar los síntomas somáticos se aplicó el *28-item Somatic Symptom Inventory* (SSI-28), que incluyó una subescala de dolor (SSI-P) y una subescala somática (SSI-S). El resultado de las VAS permitió dividir a los participantes en dos grupos según la presencia de dolor nulo/leve (VAS \leq 30 mm) o moderado a grave (VAS > 30 mm). En segundo lugar se identificaron las variables asociadas independientemente con la gravedad del dolor y la afectación de las actividades cotidianas vinculada con este síntoma. Finalmente, se valoró la relación entre la imposibilidad de seguimiento de los pacientes (aquellos que se perdieron en el seguimiento luego de los 3 meses) y aquellos que completaron los 6 meses y la respuesta

inicial al tratamiento en términos de mejoría del dolor.

Se incluyeron 3 308 pacientes, de los cuales el 56.3% y 43.7% presentaban dolor moderado a grave o nulo/leve al inicio del estudio, respectivamente. El 70.4% de los pacientes con dolor moderado a grave no tenía una explicación física para dicho síntoma. El dolor moderado a grave se asoció con una frecuencia superior de comorbilidades crónicas y con un puntaje mayor inicial en las subescalas de depresión y ansiedad de la HADS. En el 53.6% de los pacientes la interferencia del dolor con el desempeño fue moderada a grave (VAS > 30 mm). Luego de 6 meses de seguimiento, la proporción de pacientes con dolor moderado a grave fue del 32.5%, y la interferencia del dolor con el desempeño de los pacientes tuvo lugar en el 28.1% de los casos.

El nivel de dolor y la interferencia que generó este síntoma, en términos de desempeño, guardaron una relación que tuvo lugar hasta el final del estudio. En este sentido, el 81.7% de los pacientes con un nivel de dolor inicial moderado a grave presentó afectación del desempeño cotidiano. En cambio, esta afección sólo se observó en el 17.6% de los pacientes sin dolor moderado a grave al inicio del estudio.

Las variables independientes que se asociaron significativamente con la gravedad inicial del dolor fueron el puntaje elevado del SSI-S, la presencia de comorbilidades y el índice de masa corporal (IMC) elevado. En cambio, el buen nivel educativo se asoció con un nivel inferior de gravedad del dolor. El sexo femenino, la mayor edad y el nivel educativo superior se relacionaron con un nivel inferior de interferencia del dolor con el desempeño al inicio del estudio. Por el contrario, la gravedad del dolor, el puntaje elevado del SSI-S y de la HADS-D, el desempleo y el IMC elevado se asociaron de manera independiente con el alto nivel de afectación del desempeño.

La gravedad elevada del dolor luego de 6 meses de estudio se asoció con la gravedad elevada del dolor al inicio. La mayor gravedad del dolor al final del seguimiento también se vinculó con la obtención de un puntaje elevado en el SSI-S al inicio de la investigación, la presencia de comorbilidades, la edad avanzada, el antecedente de episodios depresivos más numerosos, el consumo de analgésicos y el desempleo. En cambio, las variables asociadas con un cuadro doloroso de menor gravedad fueron la depresión más grave al inicio del estudio y el nivel educativo superior.

La interferencia del dolor con el desempeño de los pacientes se relacionó en forma positiva con el consumo de analgésicos, el puntaje superior inicial del SSI-S, la gravedad inicial mayor del dolor y la disfunción y la duración del episodio depresivo actual, entre otras variables. En cambio, el dolor interfirió con el desempeño en menor medida entre los pacientes con un nivel educativo superior, con cuadros depresivos inicialmente más graves o que estaban en pareja. No se halló asociación significativa alguna entre el tipo de antidepresivo que recibieron los pacientes y la gravedad del dolor o la disfunción provocada por éste. No obstante, el tratamiento con más de un fármaco antidepresivo tuvo lugar en pacientes con cuadros de dolor más grave y mayor afectación del desempeño luego de 6 meses de seguimiento.

El 82.3% de los pacientes fue evaluado a los 3 y 6 meses o sólo a los 6 meses de seguimiento. El cambio del nivel de dolor durante los primeros 3 meses de tratamiento no difirió sistemáticamente entre los pacientes que completaron el estudio o que no lo hicieron. En cambio, el país de residencia, la presencia de un primer episodio depresivo a una edad menor y el puntaje inicial elevado en el SSI-S se asociaron de manera significativa con la imposibilidad de seguimiento. Lo

antedicho permite descartar un sesgo sistemático vinculado con la falta de obtención de información correspondiente a los pacientes que no fueron evaluados hasta el final del estudio.

En estudios anteriores se informó que existe una relación entre el dolor crónico y la depresión. Los resultados obtenidos en el presente trabajo permiten indicar que el dolor se observa en una proporción elevada de pacientes que solicitan tratamiento debido a la presencia de depresión. De hecho, más del 50% de los pacientes refirió dolor durante la semana anterior al inicio del estudio y un tercio aún presentaba dolor moderado a grave al final del período de seguimiento. Como indicador de gravedad del dolor se destaca la probabilidad elevada de afectación del desempeño cotidiano, tanto al comienzo como al final del estudio.

Los resultados obtenidos reflejaron la relación entre los síntomas dolorosos y los síntomas somáticos no dolorosos como las náuseas y los vómitos, los mareos y los trastornos visuales. De hecho, la obtención de un puntaje elevado correspondiente a los síntomas somáticos no dolorosos fue un predictor significativo de la presencia de dolor más grave, tanto al inicio como a los 6 meses de seguimiento. En estudios anteriores se sugirió que el dolor afecta la respuesta al tratamiento antidepressivo. Los resultados de la presente investigación permiten sugerir que los síntomas físicos no dolorosos también deberían considerarse como predictores de respuesta al tratamiento antidepressivo. Otro hallazgo a destacar es la relación entre el nivel elevado de síntomas físicos no dolorosos y la interferencia del dolor con el desempeño de los pacientes. Este resultado se verificó sin importar la gravedad del dolor, tanto al inicio como a los 6 meses de estudio. Los autores sugieren que los síntomas no dolorosos acentúan el efecto del dolor sobre el desempeño de los pacientes. También es posible que atribuyan la afectación del desempeño a la gravedad del dolor en lugar de atribuirla a la gravedad de los síntomas físicos no dolorosos. Dado que la relación entre los síntomas físicos dolorosos y no dolorosos fue notoria, es posible considerarlos un solo grupo de síntomas somatomorfos. No se observó la misma asociación entre los síntomas físicos y los síntomas depresivos o de ansiedad. Por lo tanto, los síntomas podrían agruparse como depresivos, ansiosos y somatomorfos. La comorbilidad con una enfermedad médica dolorosa predijo la gravedad del dolor. Esto también se observó en presencia de afecciones médicas no dolorosas. Es posible que durante la evaluación de la gravedad del dolor los pacientes tengan en cuenta las sensaciones somáticas en lugar de distinguir entre la importancia relativa de los síntomas dolorosos o no dolorosos.

Se detectaron características sociodemográficas asociadas con el dolor y la disfunción generada por este síntoma como el sexo, la edad, el IMC y el nivel educativo. Por ejemplo, la edad avanzada se vinculó con un nivel mayor de dolor y de disfunción luego de 6 meses de seguimiento. Este hallazgo coincidió con lo informado en estudios anteriores. Asimismo, la relación inversa entre el nivel educativo y la gravedad del dolor y la disfunción generada por el síntoma observada en el presente ensayo también fue apreciada por otros autores. Finalmente, el desempleo se vinculó con un nivel mayor de afectación del desempeño y de gravedad del dolor. Es posible indicar que las variables sociodemográficas influyen sobre el nivel de dolor y sobre la afectación del desempeño de los pacientes que éste provoca. Esto pone de manifiesto que el dolor es una experiencia subjetiva. Al inicio del estudio, la gravedad de la depresión no se asoció de manera significativa con la gravedad del dolor al considerar las demás variables mencionadas. En cambio, se verificó una relación entre la gravedad de la depresión y la interferencia generada por el dolor. La gravedad elevada de la depresión al inicio del estudio predijo el nivel inferior de dolor a los 6 meses de

seguimiento. Es posible que los pacientes con un nivel mayor de depresión al inicio del estudio hayan presentado un cuadro doloroso menos grave al final del seguimiento debido a la asociación entre la intensidad inicial del dolor y la gravedad de la depresión. La duración del episodio depresivo y la cantidad de episodios depresivos anteriores se vincularon significativamente con la gravedad del dolor y la disfunción de los pacientes. En coincidencia, en investigaciones anteriores se informó que la duración de los episodios depresivos es mayor en presencia de dolor.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacan que el dolor no se evaluó en forma detallada (limitada a la semana anterior a la evaluación). En segundo lugar, algunas variables como la duración del episodio depresivo no se valoraron mediante entrevistas estandarizadas. Además, el período de seguimiento tuvo una duración limitada que no permitió identificar a los pacientes con depresión refractaria al tratamiento.

El dolor es un síntoma frecuente que afecta el desempeño de los pacientes con depresión clínica y puede persistir durante un período prolongado. Tanto la gravedad del dolor como la afectación del desempeño ocasionada por éste se asocian sistemáticamente con el nivel de síntomas somáticos no dolorosos. Por lo tanto, existiría una relación cercana entre ambos tipos de síntomas que debería considerarse a la hora de replantear los criterios para el diagnóstico de depresión.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/119696

10 - La Olanzapina Presenta un Efecto Neuroprotector

Lee JG, Cho HY, Kim YH y colaboradores

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 34(6):1001-1006, Ago 2010

De acuerdo con los hallazgos de estudios recientes, la esquizofrenia se asocia con un proceso neurodegenerativo que resulta en la modificación progresiva del volumen cerebral. Este deterioro sería más lento o podría prevenirse con la administración de antipsicóticos atípicos. Además, estos fármacos tendrían un efecto neuroprotector y favorecerían los procesos de neuroplasticidad, neurogénesis y crecimiento neuronal. Tanto la neuroplasticidad, la neurogénesis, la supervivencia y la morfología neuronal son modulados por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Esta neurotrofina es la más abundante en el tejido cerebral y favorece los procesos de aprendizaje y memoria.

Los resultados de estudios realizados en animales de experimentación permiten sugerir que en caso de esquizofrenia existe una disfunción de la regulación del BDNF. También se señaló una asociación entre el BDNF y la eficacia de los antipsicóticos atípicos para mejorar los síntomas negativos y cognitivos que presentan los pacientes esquizofrénicos. De hecho, en diferentes investigaciones se observó aumento del nivel de BDNF y de su ARN mensajero con el empleo de antipsicóticos atípicos. Esto no tuvo lugar ante la administración de haloperidol. Sin embargo, los resultados de estudios recientes indicaron el fracaso de los antipsicóticos atípicos para mejorar los síntomas negativos primarios y el funcionamiento neurocognitivo de los pacientes esquizofrénicos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la relación entre el mecanismo de acción de la olanzapina y la vía de señalización involucrada en la regulación de la expresión del gen BDNF. Esta vía se encuentra modulada en forma

positiva por la activación de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB). A su vez, la modulación positiva provocada por el CREB es mediada por la vía de la proteinquinasa A (PKA). Además de favorecer la transcripción del BDNF, el CREB estimula la transcripción de otra proteína neuroprotectora denominada Bcl-2. Las vías que convergen en el CREB participarían en la acción de la olanzapina sobre la actividad del promotor del gen BDNF. Estas vías involucran las enzimas PKA, fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), proteinquinasa C (PKC), calcio calmodulina quinasa II (CaMK-II) y glucógeno sintasa quinasa-3beta (GSK-3beta). Para efectuar el estudio se utilizó el exón IV del gen BDNF de la rata. Este exón es el más dependiente de actividad y su región promotora contiene un elemento de respuesta al AMPc (CRE) al que se une el CREB fosforilado en el residuo serina 133.

Para efectuar la técnica de *Western Blot* se emplearon anticuerpos contra fosfoserina 9, GSK-3beta, fosfoserina 133, CREB y BDNF, entre otros. El cultivo de células de neuroblastoma humano SH-SY5Y se obtuvo de la *American Type Culture Collection*. Para construir el plásmido del promotor del exón IV del BDNF se aisló el ADN a partir de sangre de rata. Además, se utilizaron los inhibidores de quinasas H-89, *Worthmannin*, GF109203X y KN-93.

Con el fin de llevar a cabo una amplificación mediante una reacción en cadena de la polimerasa, se sintetizaron cebadores específicos sobre la base de la secuencia del promotor del exón IV del gen BDNF de rata. Luego se amplificaron los fragmentos de interés del ADN de rata, que fueron procesados mediante las endonucleasas de restricción KpnI y XhoI y unidos a un vector pGL3. Este vector es utilizado como gen informador y presenta una región que codifica para la enzima luciferasa (-108BDNF/pGL3).

Las células fueron transfectadas con el plásmido -108BDNF/pGL3 mediante el reactivo FuGENE6. Una vez transcurridas 24 horas de la transfección, las células fueron incubadas con olanzapina durante 58 horas. También se agregaron los inhibidores de quinasas y se llevó a cabo un ensayo con luciferasa. Finalmente, las células fueron lisadas para medir la actividad de la luciferasa.

Para llevar a cabo la técnica de *Western Blot*, las células fueron incubadas durante 24 horas y tratadas con olanzapina durante 96 horas. Luego de dos ciclos de lavado, se llevó a cabo la lisis y centrifugación para obtener extractos celulares que fueron aplicados en geles de poliacrilamida-sulfato y transferidos a membranas de fluoruro de polivinilideno mediante electroforesis. A continuación se realizó una incubación con los anticuerpos principales contra GSK-3beta, CREB, BDNF y alfa tubulina. Con posterioridad tuvo lugar un proceso de lavado e incubación con los anticuerpos conjugados secundarios. Finalmente, las bandas inmunorreactivas fueron visualizadas y cuantificadas.

Al evaluar el efecto de la olanzapina sobre la actividad del promotor del gen BDNF en células SH-SY5Y se observó que la aplicación de una concentración de 10 a 100 μ M de olanzapina generó aumento significativo y dependiente de la dosis de la actividad de la luciferasa. Asimismo, la aplicación de 50 y 100 μ M de olanzapina aumentó el nivel de BDNF un 31% y 67%, respectivamente. La actividad del promotor del gen BDNF generado por la olanzapina disminuyó un 21%, 19%, 34% y 45% ante la aplicación de los inhibidores de las quinasas PKA, PI3K, PKC y CaMKII, respectivamente.

La información disponible permite afirmar que la expresión del BDNF aumenta con la fosforilación del CREB en el residuo serina 133. Asimismo, el BDNF incrementa la fosforilación de la GSK-3beta en el residuo serina 9, que resulta en la disminución de la actividad de la quinasa. Por lo tanto, los autores evaluaron el efecto de la olanzapina sobre el nivel de fosforilación del CREB y de la GSK-3beta. Como resultado se

observó que la olanzapina aumentó un 34% y 96% los niveles de CREB y GSK-3beta fosforilados, respectivamente.

Es sabido que la expresión genética mediada por el CREB es necesaria para los procesos de supervivencia y diferenciación neuronal, plasticidad sináptica y memoria. A su vez, la fosforilación del CREB es modulada por vías que involucran la PKA, la PKC y la CaMK, entre otras enzimas. También es sabido que la transcripción del gen BDNF se encuentra favorecida por la fosforilación del CREB en el residuo serina 133 generada por vías que involucran la PKA y la CaMK. De acuerdo con los resultados obtenidos, la olanzapina aumenta significativamente la actividad del promotor del gen BDNF y los niveles de BDNF y de CREB fosforilado en residuos serina 133. Asimismo, se comprobó que los mecanismos involucrados en la regulación de la transcripción del gen se relacionan con el CREB y con la acción de las quinasas PKA, PI3K, PKC y CaMKII. Los resultados coinciden con el aumento de los niveles de BDNF y CREB generado por la olanzapina en el hipocampo de rata observado en estudios anteriores.

La inhibición de la PKA mediada por el H-89 se asoció con la supresión de la actividad del promotor del gen BDNF inducida por la olanzapina. Por lo tanto, los autores señalan que la acción de la olanzapina estaría relacionada con la activación del CREB provocada por la vía de la PKA. La olanzapina bloquea los receptores dopaminérgicos D_2 . Este bloqueo resulta en el aumento del AMPc y de la activación de la PKA que, a su vez, incrementaría los niveles de CREB fosforilado. Debe considerarse que, en estudios anteriores realizados en cerebros murinos, se observó que la olanzapina disminuye los niveles de la subunidad catalítica de la PKA y la fosforilación del CREB en la corteza prefrontal, en tanto que aumenta los niveles de esta subunidad en el estriado. Es posible que las diferencias entre estos resultados y los obtenidos en la presente investigación se relacionen con la existencia de mecanismos diferentes de regulación según la región cerebral evaluada.

Los resultados obtenidos permiten indicar que la olanzapina aumenta significativamente los niveles de GSK-3beta. Según lo informado en trabajos anteriores, el aumento de los niveles intraneuronales de AMPc genera la activación de la PKA que, a su vez, fosforila la GSK-3beta con la consiguiente actividad antiapoptótica. El aumento de la transcripción del BDNF generado por la olanzapina involucraría la inactivación de la GSK-3beta dependiente de AMPc/PKA y la activación del CREB. Asimismo, los receptores D_2 modulan la vía de la serina treonina quinasa (Akt)/GSK3beta mediante un mecanismo independiente de la proteína G relacionado con la beta arrestina 2, y la Akt activada fosforila la GSK-3beta. Los autores proponen que la olanzapina modula la activación del CREB mediante la vía Akt/GSK-3beta.

La inactivación de la GSK-3beta se relaciona con la activación de la vía PI3K/Akt inducida por neurotrofinas como el BDNF. Mientras que la GSK-3beta fosforilada por esta vía inhibe la apoptosis, la GSK-3beta desfosforilada, es decir, activa, inicia la muerte celular programada. De acuerdo con estudios recientes, la olanzapina difiere del haloperidol en cuanto a su efecto sobre la fosforilación de la GSK-3beta: mientras que la olanzapina aumenta esta fosforilación, el haloperidol la disminuye. Asimismo, la fosforilación de la Akt generada por la olanzapina es impedida mediante la administración de inhibidores de la PI3K y el bloqueo de la vía PI3K/Akt resulta en la inhibición de la actividad mitogénica de la droga. Los autores concluyen que la inhibición de la GSK-3beta generada por la activación de la vía PI3K/Akt puede favorecer el efecto neuroprotector de la olanzapina. Dado que la inhibición de la actividad de la PI3K disminuyó significativamente la actividad del promotor del gen BDNF inducida por la olanzapina, el aumento de la expresión del BDNF asociado con la administración de este fármaco

involucraría la activación del CREB inducida por la GSK-3beta mediante la vía PI3K/Akt.

Dado que la inhibición de la PKC o de la CAMKII resultó en el bloqueo del aumento de la actividad de la olanzapina sobre el promotor del gen BDNF, ambas quinasas serían mediadoras importantes de los efectos positivos de la droga sobre la transcripción del BDNF. Se desconocen los mecanismos involucrados en este hallazgo, aunque se propuso que la olanzapina estimula la actividad del promotor del gen BDNF mediante la activación del CREB, mediada a su vez por la vía PKC/GSK-3beta. Finalmente, la expresión del BDNF mediada por el CREB y favorecida por la olanzapina implicaría la utilización de las vías relacionadas con la PKC y la CAMKII.

El efecto positivo de la olanzapina sobre la transcripción del BDNF en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y involucraría la participación de quinasas como la PKA, la PI3K, la PKC y la CaMKII. Estos procesos son objetivos importantes relacionados con el efecto neuroprotector de los antipsicóticos atípicos.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resic.php/119773

11 - La Duloxetina es Util en Pacientes con Depresión Grave

Brecht S, Desaiah D, Guelfi JD y colaboradores

Journal of Clinical Psychiatry Sep 2010

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad prevalente que se asocia con un nivel significativo de morbimortalidad y predispone a la aparición de otras enfermedades como la diabetes. El cuadro es crónico y recurrente e incluye diferentes niveles de gravedad. En los casos más graves se asocia con aumento de la tendencia suicida y del riesgo de suicidio. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es alcanzar la respuesta y la remisión.

El tratamiento de los pacientes con TDM incluye el empleo de diferentes tipos de drogas como los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). De acuerdo con la información disponible, la eficacia de los ATC y de los ISRS en caso de depresión grave es similar. En cambio, se informó que el IRNS venlafaxina tiene eficacia superior frente al ISRS fluoxetina.

La duloxetina es un IRNS que se encuentra aprobado para el tratamiento de los pacientes con TDM. En la mayoría de los estudios sobre su empleo se excluyen los sujetos con depresión grave que requieren hospitalización o presentan riesgo elevado de suicidio. No obstante, en algunos ensayos se informó su eficacia en pacientes con diferentes niveles de depresión. En caso de depresión grave, es necesario contar con estrategias terapéuticas que permitan obtener una respuesta rápida.

La presente investigación se llevó a cabo en pacientes con depresión grave. El objetivo fue evaluar si la administración de 120 mg/día de duloxetina se asocia con respuesta superior en comparación con la administración de 60 mg/día del fármaco luego de 4 semanas de tratamiento. Los autores propusieron que la terapia con dosis inicialmente elevadas de duloxetina resultaría en una mejoría rápida del cuadro clínico.

El estudio fue multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego y tuvo una duración de 8 semanas. Participaron pacientes adultos que reunían los criterios para el diagnóstico de depresión mayor incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Se excluyeron los individuos con 2 episodios previos

de depresión mayor que no respondieron a dos terapias antidepresivas adecuadas o más, aquellos con síntomas de trastornos del eje I y del eje II que no fueran trastornos de ansiedad, con depresión con síntomas psicóticos que requiriera tratamiento neuroléptico, con antecedentes de abuso de sustancias definido por el DSM-IV o con antecedentes de trastornos convulsivos y enfermedades clínicas que requirieran intervenciones médicas.

El diagnóstico se corroboró mediante la *Mini-International Neuropsychiatric Interview*. Todos los participantes debían presentar un resultado mayor o igual a 30, 12 y 4 puntos en las escalas *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Hamilton Depression Rating Scale* de 6 ítems (HDRS-6) y *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* (CGI-S), respectivamente. Los pacientes debían estar dispuestos a internarse durante las 2 primeras semanas de estudio. No se excluyeron los individuos con conducta suicida. Se permitió el uso episódico de benzodiazepinas e hipnóticos.

El estudio se dividió en 4 períodos. Luego de una fase de detección sistemática, se aplicó el período de tratamiento de 4 semanas de duración. Los pacientes recibieron 60 o 120 mg/día de duloxetina en forma aleatoria. En la semana 4, aquellos que no habían respondido al tratamiento con 120 mg/día de duloxetina recibieron una dosis adicional de placebo. Una vez cumplidas las 8 semanas de tratamiento o en caso de interrupción temprana se permitió la continuidad del mismo tratamiento, el cambio de antidepresivo o el ingreso a una fase de interrupción de 2 semanas de duración que se correspondió con el cuarto y último período de estudio.

El criterio principal de eficacia fue el cambio del puntaje de la MADRS desde el inicio hasta la semana 4 de tratamiento. En segundo lugar se consideró el cambio del puntaje total de la MADRS y de la HDRS-6 en cada consulta y el porcentaje de pacientes que alcanzó la respuesta, es decir, la disminución mayor o igual al 50% del puntaje de la MADRS o de la HDRS-6, o bien la remisión, definida frente a la obtención de un puntaje total menor o igual a 12 en la MADRS.

Otras escalas empleadas fueron la *Patient Global Impressions-Improvement* (PGI-I), la CGI-S y la *Hamilton Anxiety Rating Scale*. Las razones de los pacientes para no suicidarse se evaluaron mediante las versiones corta y larga del inventario *Reasons for Living* (RFL). Por último, la seguridad y tolerabilidad del tratamiento fueron valoradas según la aparición de eventos adversos relacionados con el tratamiento y su interrupción, los cambios de los signos vitales, los parámetros de laboratorio y el peso corporal y la aparición de eventos adversos graves. La respuesta en la semana 4 fue utilizada para efectuar comparaciones adicionales entre grupos (pacientes que respondieron y no respondieron) usando el modelo de regresión logística.

Se incluyeron 338 pacientes con una media de 44.8 años, en su mayoría de sexo femenino y origen caucásico. En total, 167 recibieron 60 mg/día de duloxetina y 171 fueron tratados con 120 mg/día del fármaco. El 86.2% y 81.9% de los pacientes completaron el estudio, respectivamente. Entre los motivos de interrupción se incluyeron la aparición de eventos adversos (5.4% y 4.7% para las dosis de 60 y 120 mg/día, respectivamente) y la ineficacia del tratamiento (2.4% y 5.8% para las dosis de 60 y 120 mg/día, respectivamente). El período promedio de internación de los pacientes tratados con 60 y 120 mg/día de duloxetina fue de 42 y 41.8 días, respectivamente. Ambos grupos se caracterizaron por presentar un cuadro depresivo inicialmente grave. Asimismo, el 19.3% y 17.1% de los pacientes tratados



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

con 60 y 120 mg/día de duloxetina presentaron ideación suicida frecuente, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto del cambio del puntaje de la MADRS durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Ambos grupos presentaron disminución significativa del puntaje total de esta escala durante el transcurso del estudio (-20.1 y -19.9 puntos, con dosis de 60 y 120 mg/día, respectivamente; $p = 0.88$). El puntaje de la HDRS-6 disminuyó significativamente desde el inicio hasta la semana 8 de tratamiento en ambos grupos, sin diferencias significativas al respecto. Los puntajes de la MADRS y de la HDRS-6 resultaron similares entre ambos grupos desde el inicio hasta la semana 4 de estudio. Lo mismo se verificó entre los pacientes que respondieron al tratamiento y aquellos que no lo hicieron de cada grupo, al tener en cuenta el período transcurrido desde la semana 4 hasta el final del estudio. En ambos grupos se comprobó una disminución significativa de los puntajes desde el inicio hasta la semana 4 y desde a semana 4 hasta la semana 8 de estudio.

No se observaron diferencias entre ambos grupos en términos de proporción de pacientes que respondieron al tratamiento en semana 4. Este porcentaje aumentó en cada grupo a medida que transcurrió el tiempo. De igual modo, los índices de remisión resultaron similares entre ambas ramas (considerando las dos dosis empleadas y si respondieron o no al tratamiento en la semana 4) al igual que el resultado de los criterios secundarios de eficacia. En este último caso, también se observó una mejoría a medida que transcurrió el tratamiento.

El puntaje total de la versión larga del inventario RFL mejoró en ambos grupos. Esta mejoría fue estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron 60 mg/día de duloxetina. En cambio, los sujetos tratados con 120 mg/día del fármaco sólo presentaron una mejoría significativa del puntaje del inventario RFL ante la obtención de respuesta al tratamiento. La aplicación de la versión corta del inventario arrojó una mejoría significativa, sin importar la obtención de respuesta al tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre ambas ramas al considerar el resultado de la aplicación de las versiones larga y corta del inventario RFL.

Ningún paciente falleció durante el estudio. No obstante, el 4.2% y 3.5% de los pacientes tratados con 60 y 120 mg/día de duloxetina presentaron eventos adversos graves, respectivamente. Según los autores, los eventos graves relacionados con el tratamiento incluyeron la ideación suicida y la irritabilidad con la administración de 60 mg/día, y el intento de suicidio y síndrome serotoninérgico con el empleo de 120 mg/día del fármaco. El 5.5% de los pacientes tratados con 60 mg/día de duloxetina interrumpieron el tratamiento debido a la aparición de eventos adversos como el intento de suicidio, la ideación suicida, hipotiroidismo, depresión y psicosis. En el grupo tratado con 120 mg/día de duloxetina, el 4.7% de los casos suspendió el tratamiento. Los eventos adversos que generaron esta interrupción fueron la ideación suicida, la sedación y síndrome serotoninérgico, entre otros.

El 58.1% y 52% de los pacientes tratados con 60 y 120 mg/día de duloxetina presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, respectivamente. Los cuadros más frecuentes fueron náuseas, constipación, cefaleas, xerostomía e hiperhidrosis. Debe destacarse la ausencia de diferencias en términos de perfil y frecuencia de eventos adversos entre los pacientes que respondieron o no al tratamiento, sin importar la dosis de duloxetina administrada. El 13.8% y 14.6% de los sujetos tratados con 60 y 120 mg/día de duloxetina presentaron aumento de la presión arterial sistólica, en el mismo orden. Se registró aumento de la presión arterial diastólica y de la frecuencia cardíaca,

que tuvo lugar en el 16.8% y 21.6% y en el 6% y 8.2% de los pacientes tratados con 60 y 120 mg/día de duloxetina, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto del cambio de los signos vitales. Tampoco se registraron diferencias significativas en cuanto a la modificación de los parámetros de laboratorio, que no resultó clínicamente significativa en caso alguno.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la duloxetina es una droga eficaz para el tratamiento de los pacientes depresivos graves en presencia o ausencia de conducta suicida. La utilidad del fármaco tuvo lugar ante el empleo de 60 o 120 mg/día, sin diferencias significativas entre ambas dosis al considerar los criterios principales y secundarios de eficacia. La proporción de pacientes que completó el estudio fue elevada. Los autores sugieren que esto se debería a la internación durante las 2 primeras semanas de tratamiento y a la ausencia de un grupo placebo. La utilidad de la administración de 60 mg/día de duloxetina en pacientes con depresión grave observada en el presente estudio coincide con lo informado en investigaciones anteriores. No obstante, también se sugirió que la eficacia del tratamiento de los pacientes con depresión grave depende de la clase de antidepressivo que se utilice. Es necesario contar con estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas al respecto.

Si bien en trabajos anteriores se informó que la eficacia de los antidepressivos se relaciona con la dosis administrada, los resultados obtenidos no permiten indicar que el empleo de dosis de 120 mg/día de duloxetina es superior al empleo de 60 mg/día del fármaco. Ambas dosis fueron eficaces en pacientes con depresión grave desde la semana 4 de tratamiento. En coincidencia con los resultados obtenidos, en diferentes estudios se informó la ausencia de una relación de tipo dosis-respuesta ante el empleo de antidepressivos de diferente clase. Los autores destacan que la administración de duloxetina se asoció con la mejoría del resultado del inventario RFL, aun en ausencia de respuesta al tratamiento. Es necesario contar con estudios adicionales sobre la asociación entre la ideación suicida, la respuesta al tratamiento, la ansiedad y el punto de vista de los pacientes respecto de su mejoría, evaluada mediante el inventario RFL o la escala PGI-I.

El perfil de seguridad de la duloxetina observado en el presente estudio coincidió con lo informado en otras investigaciones. Debe considerarse que, si bien se verificaron casos de ideación suicida relacionada con el tratamiento, la población de pacientes evaluada en el presente trabajo tenía depresión grave e ideación suicida al inicio del estudio. Según los resultados de un ensayo anterior sobre el tratamiento a largo plazo con duloxetina, la tendencia suicida no se traduce en suicidio consumado. Los eventos adversos más frecuentes asociados con el empleo de duloxetina en la población evaluada en la presente investigación fueron similares a los observados en otros estudios. Los autores destacan que el aumento de la dosis de duloxetina no se relacionó con el incremento de la frecuencia de eventos adversos. Por lo tanto, el empleo de 120 mg/día del fármaco puede considerarse seguro y eficaz.

Entre las limitaciones de este estudio se menciona la ausencia de un grupo placebo o de un comparador activo.

El tratamiento con 60 o 120 mg/día de duloxetina resulta eficaz en caso de depresión mayor grave y se asocia con un perfil de tolerabilidad y seguridad similar al informado en estudios anteriores.

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué características tiene la respuesta temprana al tratamiento antipsicótico?	A) Se relaciona con un costo superior asociado con el tratamiento. B) Se asocia con el antecedente de mejoría sintomática. C) No se relaciona con el costo del tratamiento. D) No se asocia con el antecedente de mejoría sintomática.
2	¿Cómo es la relación entre los rasgos autísticos y de internalización observados durante la infancia?	A) Unidireccional y asimétrica. B) Bidireccional y asimétrica. C) Unidireccional y simétrica. D) Bidireccional y simétrica.
3	¿Cuál es el determinante principal del riesgo de intentos de suicidio en los pacientes con depresión mayor?	A) El apoyo social insuficiente. B) El antecedente de intentos de suicidio. C) El tiempo durante el cual los pacientes estuvieron deprimidos. D) La gravedad de la depresión.
4	Señale la opción correcta sobre la mejoría de los síntomas principales del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) generada por la atomoxetina:	A) Es superior frente a lo observado al administrar metilfenidato. B) Es inferior frente a lo observado al administrar metilfenidato. C) Es similar frente a lo observado al administrar metilfenidato. D) La atomoxetina no mejora los síntomas principales observados en caso de TDAH.
5	Señale la opción correcta sobre la ezogabina/retigabina:	A) El empleo complementario de 600 mg/día es útil sólo en la epilepsia no generalizada refractaria al tratamiento. B) El empleo complementario de 900 mg/día es útil sólo en la epilepsia no generalizada refractaria al tratamiento. C) El empleo complementario de 600 mg/día no es útil en la epilepsia refractaria al tratamiento. D) El empleo complementario de 600 mg/día es útil en la epilepsia parcial refractaria al tratamiento.
6	Señale la opción correcta sobre el déficit de sustancia gris:	A) Es mayor en pacientes esquizofrénicos no adictos que en esquizofrénicos adictos. B) Es mayor en pacientes adictos que en sujetos esquizofrénicos. C) No se observa en pacientes adictos no esquizofrénicos. D) No se observa en individuos esquizofrénicos.
7	¿Cuáles son los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes en pacientes con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve?	A) La depresión y la ansiedad. B) La depresión y la apatía. C) La apatía y la ansiedad. D) La depresión, la apatía y la ansiedad.
8	Señale la opción correcta sobre los hijos de individuos psicóticos:	A) Tienen bajo riesgo de presentar problemas de externalización. B) Tienen bajo riesgo de presentar problemas de internalización. C) Tienen riesgo elevado de presentar problemas de internalización y externalización. D) Tienen riesgo de presentar problemas de internalización que no difiere según el sexo.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Se asocia con el antecedente de mejoría sintomática.	La respuesta temprana al tratamiento antipsicótico se acompaña por el antecedente de mejoría superior y por costos inferiores de atención en comparación con la ausencia de mejoría.	B
2	Bidireccional y asimétrica.	Existe una relación bidireccional y asimétrica entre los rasgos autísticos y de internalización observados durante la infancia.	B
3	El tiempo durante el cual los pacientes estuvieron deprimidos.	El determinante principal del riesgo de intentos de suicidio a largo plazo es el tiempo durante el cual los pacientes estuvieron deprimidos. Otros factores relacionados en menor medida con el riesgo de suicidio son el antecedente de estos intentos y el apoyo social insuficiente.	C
4	Es similar frente a lo observado al administrar metilfenidato.	La eficacia de la atomoxetina para mejorar los síntomas principales del TDAH observados en niños y adolescentes es similar frente a la eficacia del metilfenidato.	C
5	El empleo complementario de 600 mg/día es útil en la epilepsia parcial refractaria al tratamiento.	El agregado de 600 o 900 mg/día de ezogabina/retigabina es de utilidad para disminuir la frecuencia de las crisis en pacientes con epilepsia parcial refractaria con generalización secundaria o sin ella, tratados con uno a tres antiepilépticos.	D
6	Es mayor en pacientes adictos que en sujetos esquizofrénicos.	Los pacientes esquizofrénicos, adictos o con ambas alteraciones presentan déficit de la sustancia gris en comparación con los individuos sanos, aunque este déficit parece mayor entre los sujetos adictos en presencia o ausencia de esquizofrenia.	B
7	La depresión y la apatía.	Los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes en pacientes con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve son la apatía y la depresión.	B
8	Tienen riesgo elevado de presentar problemas de internalización y externalización.	Los hijos de padres psicóticos tienen riesgo elevado de presentar problemas de internalización y externalización a los 7 años. Este riesgo difiere según el sexo del niño.	C