

Serie Salud Mental

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

Volumen 13, Número 5, Abril 2012

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

Artículos distinguidos

- A - Enfoque de las Causas no Orgánicas de Dolor Abdominal Recurrente en los Niños**
Gösta Alfvén, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Aumento de los Niveles de IL-6 en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor después de 6 Semanas de Tratamiento con 60 mg/día de Duloxetina: Observación Preliminar**
Fornaro M, Martino M, Perugi G y col.
Neuropsychiatric Disease and Treatment 7:51-56, 2011..... 7
- 2 - Maduración Cortical en Niños en Crecimiento con Síntomas de Hiperactividad e Impulsividad: Respaldo a la Concepción Dimensional del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad**
Shaw P, Gilliam M, Giedd J
American Journal of Psychiatry 168(2):143-151, 2011..... 8
- 3 - Relación entre los Trastornos de la Personalidad y el Curso del Trastorno Depresivo Mayor en un Grupo Representativo de la Población Nacional**
Skodol A, Grilo C, Hasin D y col.
American Journal of Psychiatry 168(3):257-264, 2011..... 10
- 4 - La Administración Inmediata de Propranolol después de la Exposición a un Factor Estresante es Ineficaz para Prevenir la Respuesta de Estrés Postraumático en un Modelo de Trastorno por Estrés Postraumático Efectuado en Animales de Experimentación**
Cohen H, Kaplan Z, Zohar J y col.
European Neuropsychopharmacology 21(3):230-240, Mar 2011..... 11
- 5 - Trastornos Psicocutáneos en Pediatría. Revisión de los Trastornos Psiquiátricos Primarios con Manifestaciones Dermatológicas**
Al Hawsawi K, Pope E
American Journal of Clinical Dermatology 12(4):247-257, 2011..... 13
- 6 - Trayectorias de Gravedad de la Depresión en Estudios Clínicos sobre la Duloxetina. Evaluación de la Respuesta a los Antidepresivos y al Placebo**
Gueorguieva R, Mallinckrodt C, Kristal J
Archives of General Psychiatry 68(12):1227-1237, 2011.... 15
- 7 - Cumplimiento del Tratamiento Antidepresivo: Disminución del Riesgo de Infarto de Miocardio y Mortalidad en Pacientes Depresivos**
Scherrer J, Garfield L, True W
American Journal of Medicine 124(4):318-324, 2011..... 17

Novedades seleccionadas

- 8 - Utilidad del Ondansetrón en Pacientes con Dependencia de Alcohol Grave y Determinado Genotipo**
Johnson B, Ait-Daoud N, Li M
American Journal of Psychiatry 168(3):265-275, Mar 2011..... 19
- 9 - Desventajas de la Monoterapia Antidepresiva en Caso de Bipolaridad**
Pacchiarotti I, Valenti M, Vieta E
Journal of Affective Disorders 129(1-3):321-326, Mar 2011..... 20
- 10 - El Tratamiento Farmacológico de los Adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad no Aumentaría el Riesgo Cardiovascular**
Habel L, Cooper W, Selby J y col.
JAMA 306(24):2673-2683, Dic 2011..... 21
- 11 - La Duloxetina Puede Mejorar el Funcionamiento de los Pacientes Depresivos**
Sagman D, McIntosh D, Raskin J
International Journal of Clinical Practice 65(1):73-81, Ene 2011..... 22

- Más Novedades seleccionadas..... 24-27
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
Anestesiología.....	12
Cardiología.....	7, 10
Cirugía.....	A
Dermatología.....	5
Diagnóstico por Imágenes.....	A
Diagnóstico por Laboratorio.....	A
Farmacología.....	1, 4, 6-14
Genética Humana.....	8
Inmunología.....	1
Medicina Familiar.....	A
Medicina Farmacéutica.....	1, 4, 6-14
Medicina Interna.....	A, 7, 10
Neurología.....	2, 10
Pediatría.....	A, 5
Psicofarmacología.....	1, 6-11, 13, 14
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	1, 3, 5-11, 13, 14
Psiquiatría Infantojuvenil.....	A, 5
Reumatología.....	12
Toxicología.....	8





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)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, 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,
Juan Gagliardi, J.G. de la Garza,
Estela Giménez, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Rafael Hurtado, León Jaimovich,
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,
Eduardo Pro, María Esther Río
de Gómez del Río, Guillermo
Roccatagliata, 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 Zuffardi.

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 internacionales
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

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



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)

Eliás 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 Fahrer, 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
SIIC Data Bases
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 relacionen 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 - Enfoque de las Causas no Orgánicas de Dolor Abdominal Recurrente en los Niños



Gösta Alfven

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Profesor Asociado. Children and Pain Treatment. Karolinska University Hospital, Norsborg, Suecia

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat049/06721008a.htm

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Artículo en inglés, bibliografía, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Recurrent abdominal pain of non-organic origin is common among children. The majority of these children suffer from negative stress causing the pain. This article highlights the importance of an open-minded investigation of the etiology of the pain. It presents the diagnostic criteria for psychosomatic pain, describes the physical signs of stress and indicates important areas and mechanisms of stress in the brain and body. Two psychosoma treatment studies, one published earlier and a new one, are presented. Although the results are promising, further studies are recommended.

Resumen

El dolor abdominal recurrente de causa no orgánica es frecuente en los niños. La mayoría de ellos padecen de estrés negativo, que provoca el dolor. En este artículo se destaca la importancia de mantener una mentalidad abierta al momento de encarar la investigación de la etiología del dolor. Se presentan los criterios diagnósticos del dolor psicósomático. Se describen los síntomas físicos del estrés. Se indican las áreas importantes y los mecanismos del estrés en la mente y en el cuerpo. Se discuten dos estudios, uno publicado anteriormente y otro más reciente, acerca del tratamiento psicósomático. Los resultados son alentadores por lo que se recomiendan más investigaciones.

Introducción

El dolor abdominal recurrente es un problema habitual en la infancia.¹⁻³ Su etiología es multifactorial. En aproximadamente el 1% de los casos se hallará una causa quirúrgica,^{4,5} en el 10% al 20%, una médica,^{4,6} y en alrededor del 50%, una psicósomática.⁵

Para un tratamiento adecuado, el proceso diagnóstico es un primer paso importante, no sólo para llegar a un diagnóstico, sino también para establecer una buena relación profesional/paciente, que incluya la comprensión hacia el niño y su familia y la colaboración con el paciente que sufre el dolor. Esto reducirá las tensiones y preocupaciones relacionadas con el dolor, tanto del niño como de sus padres. En los casos de etiología psicósomática, esto será un buen principio para entender, cuidar y tratar al niño que sufre un estrés negativo.

Dado que es habitual que llegar a un diagnóstico demore cierto tiempo, este proceso deberá ser paralelo a una búsqueda de posibles orígenes no orgánicos del dolor. Esto es especialmente cierto cuando se presume un diagnóstico psicósomático. Si no, el riesgo es que exista un trastorno orgánico no identificado que reduzca el umbral del dolor, como la intolerancia a la lactosa, la enfermedad celíaca y las

alergias, y que puede llevar a la sospecha errónea de una causa psicósomática.

La genética, las experiencias previas, los factores familiares y ambientales, así como la inflamación y el estrés, contribuyen a la aparición de la enfermedad y de su expresión. Esto ha sido reconocido para los trastornos funcionales, pero los factores biopsicosociales también juegan un papel en los trastornos orgánicos. Cornelio Celso (25-30 AC–45-50 DC) afirmó hace unos 2 000 años: "Por sobre todo, nada tiene un origen único; más bien, aquello que parece haber contribuido en mayor medida a un efecto en particular, debe ser identificado como su causa".

El dolor no orgánico también se denomina dolor funcional.⁷ Sin embargo, con frecuencia el dolor recurrente no orgánico tiene su claro origen en una situación prolongada de estrés negativo, como una familia disfuncional, acoso escolar y ansiedad secundaria a altas demandas en relación con la tarea escolar.³ Si es así, es importante determinarlo, y esto puede guiar también las decisiones terapéuticas.

El concepto de psicósomático es un concepto antiguo, que se refiere a los síntomas inducidos por el estrés, y se origina en el siglo XIX. Este concepto se volvió controvertido en la década de 1980 debido a un mal uso de éste. Sin embargo,

con el empleo de criterios diagnósticos estrictos, nos aporta una herramienta para diferenciar el dolor, principalmente debido a estrés negativo, de lo que no es dolor. En este último caso, corresponde una búsqueda más profunda de una causa orgánica. Cuando el estrés negativo es la causa principal del dolor, puede establecerse una clara comprensión de la etiología, lo cual reduce las preocupaciones y nos brinda información acerca del tratamiento a seleccionar.

Las premisas y los criterios para un diagnóstico psicósomático son los siguientes:⁵

Premisas

I. Al menos un episodio de dolor abdominal recurrente por mes, lo suficientemente grave como para afectar las actividades del niño por al menos tres meses.⁸

II. La exclusión de un proceso orgánico.

III. La presencia de al menos seis de los siete criterios que se detallan a continuación:

Criterios

- Aparición o empeoramiento de estrés negativo antes de la aparición del dolor recurrente.
- Paralelismo entre el dolor y el estrés negativo crónico.
- Mejoría o ausencia de dolor durante los períodos de estrés negativo crónico disminuido o ausente.
- Inducción del dolor con el estrés agudo.
- Aparición de los ataques de dolor en relación con estrés agudo.
- Un seguimiento prolongado del niño, de al menos seis meses.
- Acuerdo entre el médico y los padres acerca del diagnóstico.

El diagnóstico queda establecido cuando se cumplen seis de estos siete criterios; si se cumplen cinco, el diagnóstico se considera probablemente psicósomático.

Signos clínicos de estrés y dolor

La creencia de que el estrés con dolor no presentará signos físicos es común. Esta no es mi experiencia. Existen muchos signos que pueden respaldar un diagnóstico psicósomático. Uno puede presumir la presencia de estrés negativo sobre la base de la palidez de la cara, de una mirada de preocupación y de la tensión de los músculos faciales. Los músculos de todo el cuerpo reaccionan intensamente al estrés, se excitan con el despertar, el frío excesivo y los sobresaltos. Esto resulta en un patrón de músculos tensos y dolorosos, llamado patrón de puntos dolorosos de estrés (Figura 1).⁹ Cuando la situación se prolonga, el sistema del dolor reacciona con sensibilización, lo que lleva a la alodinia cutánea y del sistema gastrointestinal y, en una etapa posterior, a la aparición de fibromialgia (FM).¹⁰

Tratamiento

En el caso de haber una causa orgánica, la adecuada intervención quirúrgica o médica aliviará o eliminará el dolor. En caso de haber una etiología no orgánica desconocida, se recomienda la terapia cognitiva, que ayudará al niño a vivir mejor con su dolor.¹¹ Los tratamientos alternativos, como hipnosis, yoga, acupuntura, visualizaciones guiadas y estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS),¹² también pueden ser de ayuda.

El dolor psicósomático es un trastorno del cuerpo y del alma. El estrés y el proceso del dolor tienen lugar tanto en el sistema nervioso central como en el cuerpo. El tratamiento probablemente sea óptimo si se dirige al cuerpo y al alma.

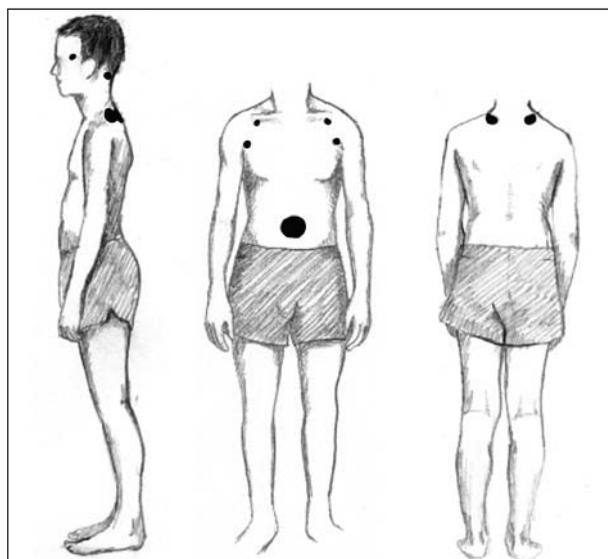


Figura 1. Puntos dolorosos de estrés.

Tratamiento psicósomático

Antecedentes

El tratamiento psicósomático se basa en el conocimiento actual acerca de cómo el cuerpo y el sistema nervioso central reaccionan e interactúan en la salud y durante el estrés. Las siguientes estructuras neurológicas y sistemas son de capital importancia: 1) El sistema nervioso interoceptivo le informa al cerebro sobre el estado fisiológico del cuerpo.¹³ La interocepción se vuelve consciente en la ínsula y esto es crucial para la comprensión del sí mismo. El sistema interoceptivo también se conecta con la corteza prefrontal y cingulada, que son fundamentales para la toma de decisiones.¹⁴ 2) El sistema de las neuronas espejo es la base para la empatía y la interacción social.^{15,16} 3) La amígdala, la ínsula y las cortezas prefrontal y cingulada son las áreas principales para la percepción y activación del estrés.^{17,18} El proceso pulsátil de la conciencia involucra principalmente al tálamo y la corteza cerebral.¹⁹

Si bien el propósito principal del estrés es aumentar la capacidad del organismo de lidiar con las dificultades y las situaciones amenazantes, el estrés negativo prolongado tiene consecuencias desfavorables. Generará preocupaciones con pensamientos y sentimientos del estrés negativo que resultan en una disfunción del sistema interoceptivo y del sistema de las neuronas espejo, y se creará un círculo vicioso entre las reacciones por estrés en el alma y en el cuerpo, con lo cual empeora el trastorno. El estrés reduce la actividad en la ínsula, con consecuencias negativas en la regulación de la salud.²⁰ El estrés influye negativamente sobre la actividad del sistema de las neuronas espejo y, por ende, en la capacidad de empatía e interacción social.¹⁶

Cuatro objetivos importantes en el tratamiento del dolor psicósomático son disminuir el estrés negativo, aumentar la capacidad de lidiar con él, estimular positivamente el sistema interoceptivo y el de las neuronas espejo.

Aspectos teóricos

El tratamiento psicósomático se ha inspirado en, y elaborado desde, diversas fuentes, entre ellas la psicología consultiva, la terapia cognitivo-conductual y distintas terapias físicas. El tratamiento psicósomático comprende cuatro partes: (a) la mejora de la relación del niño o adolescente con el terapeuta, consigo mismo y con los síntomas; (b) el tratamiento del

Tabla 1. Los cambios en los PD de estrés y los PDFM entre la inclusión (0) y al año de seguimiento (1).

	Promedio	Intervalo	p
PD de estrés 0	8.9	7 a 9	
PD de estrés 1	5.0	0 a 9	< 0.01
PDFM 0	9.6	2 a 18	
PDFM 1	5.4	0 a 15	< 0.01

Tabla 2. Las diferencias en los puntajes de PD de estrés y los PDFM para los niños con ausencia de dolor (n = 11) y aquellos con dolor (n = 4).

	Ausencia de dolor		Con dolor		p
	Promedio	Intervalo	Promedio	Intervalo	
PD de estrés 1	3.7	0 a 8	8.5	7 a 9	< 0.05
PDFM 1	3.4	0 a 10	10.8	12 a 15	< 0.05

cuerpo; (c) el tratamiento psicológico, y (d) la mejora de la situación psicosocial del niño.

La reducción de los niveles de estrés tendrá efectos emocionales y cognitivos positivos y activará el sistema de las neuronas espejo, lo que derivará en mayor empatía e interacción social. La estimulación suave del cuerpo disminuirá el estrés y mejorará la conciencia de la información fisiológica del cuerpo, lo que a su vez aumentará el bienestar y mejorará la toma de decisiones. El masaje de los músculos y la piel estimularán la secreción de oxitocina y endorfinas con un efecto de relajación y disminución del dolor. La respiración relajada y concentrada reducirá el estrés y estimulará la conciencia fisiológica, y los ejercicios de equilibrio estimularán la interacción entre los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo a través del cuerpo caloso, con lo que mejorará el equilibrio entre el proceso del pensamiento y las emociones. Los ejercicios de equilibrio/estabilidad pueden incrementar la experiencia física y mental de estabilidad, fuerza, representación psicológica y la autoestima. La actividad física adaptada individualmente por un fisioterapeuta con conocimientos de la interacción entre el cuerpo y el alma puede ser positiva para disminuir el estrés y aumentar la autoestima y bienestar físicos.

Dos estudios sobre el tratamiento psicósomático

Se comentan dos estudios sobre el tratamiento psicósomático. El primero se llevó a cabo entre 2004 y 2006 (estudio de tratamiento 1) y se llevó a cabo en colaboración con un especialista en psicología entrenado en fisioterapia y bajo la supervisión de un psicólogo experto interesado en el tratamiento psicósomático. Se incluyeron en este estudio 35 participantes de entre 6 y 18 años de edad, 10 niños y 25 niñas, con un promedio de duración del dolor de 33 meses (12 a 60). El resultado se evaluó mediante una escala de dolor según su intensidad, y la duración y frecuencia de un ataque aislado de dolor.

El efecto del tratamiento también se evaluó en función del la suma de los puntos dolorosos de estrés (PDE) al inicio del seguimiento y durante éste. Los PDE hacen referencia a un patrón de puntos dolorosos en relación con la reacción al estrés, de dolor abdominal y cefaleas recurrentes de origen psicósomático (Figura 1).⁹

El estudio de tratamiento 2 se llevó a cabo durante 2007 y 2008. Todos los niños incluidos cumplían con los criterios diagnósticos de dolor abdominal recurrente psicósomático y recibieron tratamiento psicósomático. Este fue administrado por la fisioterapeuta Ulrika Wallbing, entrenada en terapia psicósomática, y bajo la supervisión del mismo psicólogo que en el estudio 1.²¹ El seguimiento se hizo mediante tres criterios de valoración: ausencia de dolor al menos en el último mes de seguimiento, suma de los PDE (0-9) y de los puntos dolorosos con el patrón observado en la FM,²² es decir, la suma de los PDFM (0-18). El estudio incluyó 15 participantes, con una media de edad de 12.1 años (entre 7 y 15), 3 niños y 12 niñas, con un promedio de duración del dolor de 25.2 meses (3 a 60). No hubo grupo de control. Esta es la primera vez que se presentan los resultados de este estudio.

Resultados

Luego de un año de seguimiento, el tratamiento del estudio 1 resultó en una disminución del puntaje del dolor, de 7 (4-9) a 2.9 (0-5), lo que fue significativamente mejor que lo observado en el grupo que recibió sólo fisioterapia (n = 23) (p < 0.05) y en el grupo (n = 18) que recibió cuidados habituales (p < 0.05). La suma de los PDE se redujo significativamente de 6.4 (0-8) a 4.0 (0-8) (p < 0.01).²¹

En el seguimiento del estudio de tratamiento 2, 111 niños (76%) estuvieron sin dolor durante al menos un mes, y las sumas de los PDE y los PDFM se redujeron significativamente (Tabla 1). Los niños sin dolor tuvieron sumas de los PDE y de PDFM significativamente menores (Tabla 2).

Discusión

Ninguna de las dos investigaciones se llevó a cabo según el patrón de referencia, es decir, el estudio aleatorizado y controlado (EAC). El tratamiento de un trastorno debiera basarse en tres premisas: el conocimiento de la etiología del trastorno; la existencia de una fundamentación teórica para la efectividad del tratamiento, y resultados positivos de un EAC. Para el caso del tratamiento psicósomático, las dos primeras premisas se cumplieron. El estrés negativo prolongado puede provocar dolor recurrente y sabemos cómo puede reducirse el estrés que genera trastornos en el cerebro y en el cuerpo. El tratamiento psicósomático se dirige a disminuir el estrés negativo y utiliza el conocimiento neurobiológico. Los dos estudios presentados, en forma resumida, respaldan la efectividad del tratamiento psicósomático. En ellos, la mejoría se determinó mediante el cambio en los puntajes de dolor en el estudio 1, la ausencia de dolor durante un mes en el estudio 2, y la suma de los PDE entre la inclusión y el seguimiento; en el segundo, también se contemplaron los cambios en la suma de los PDFM.

Conclusiones

Ninguna de las evaluaciones del dolor, el puntaje en el estudio 1 y la ausencia de dolor en el estudio 2, han sido validadas y su confiabilidad aún no se ha probado. Los PDE han demostrado confiabilidad⁹ y validez²¹ así como las investigaciones de FM.²²

Los dos estudios son relativamente pequeños por lo que los resultados deben ser confirmados en un EAC.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Aumento de los Niveles de IL-6 en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor después de 6 Semanas de Tratamiento con 60 mg/día de Duloxetina: Observación Preliminar

Fornaro M, Martino M, Perugi G y colaboradores

University of Genova, Génova, Italia; University of Pisa, Pisa, Italia

[Increase in IL-6 Levels among Major Depressive Disorder Patients after a 6-Week Treatment with Duloxetine 60 mg/day: A Preliminary Observation]

Neuropsychiatric Disease and Treatment 7:51-56, 2011

La comprensión del efecto de la serotonina, la noradrenalina y el equilibrio Th1/Th2 sobre los niveles de interleuquina 6 y el papel de esta citoquina como marcador de respuesta al tratamiento antidepresivo permitirán entender mejor la fisiopatología de la depresión y la respuesta al tratamiento antidepresivo.

La relación entre los sistemas inmunitario y neuroendocrino y los trastornos psiquiátricos se evalúa con el fin de comprender cuestiones fisiopatológicas y administrar tratamientos más adecuados. El funcionamiento inmunitario está modulado por neurotransmisores y hormonas. La inflamación se asocia con estrés y con un cambio de la respuesta inmunitaria proinflamatoria Th1 hacia un perfil Th2, el cual tiene función protectora. No obstante, en determinados casos puede verse favorecida la respuesta inflamatoria mediante la inducción de la síntesis de interleuquinas (IL) IL-1, IL-6, IL-8 e IL-18, del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y de la proteína C-reactiva.

En casos de depresión mayor o ansiedad se verificó un aumento de la concentración plasmática de citoquinas tipo Th1 como la IL-6 y tipo TH2 como la IL-1 y el TNF-alfa. Con el fin de conocer la eficacia de los antidepresivos y las bases biológicas de la depresión, se llevaron a cabo estudios preclínicos y clínicos acerca de la influencia de los antidepresivos sobre el sistema inmunitario. En la mayoría de los casos, las investigaciones se realizaron en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con el fin de valorar la modificación del nivel de IL-6.

Si bien se sugiere que el nivel de IL-6 disminuye durante el tratamiento con ISRS, la información al respecto es heterogénea. Además, no se cuenta con información suficiente correspondiente a otros antidepresivos.

La información disponible permite indicar que la venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), disminuye los niveles de IL-6 al ser administrada en dosis bajas, mientras que el tratamiento con dosis elevadas genera un aumento de la IL-6. En dosis bajas, la venlafaxina actúa como un ISRS, en tanto que en dosis elevadas también inhibe la recaptación de noradrenalina. Hasta el momento no se cuenta con información sobre la duloxetina, aunque dado el efecto equilibrado de este IRNS, la recaptación de ambos

neurotransmisores, se propone que el nivel de IL-6 seguiría un curso lineal ante su administración.

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes depresivos con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con 60 mg/día de duloxetina sobre la concentración sérica de IL-6. El fin fue comprender la interacción entre la respuesta antidepresiva y el nivel de IL-6.

Pacientes y métodos

Participaron 16 pacientes ambulatorios, de 18 a 65 años, con trastorno depresivo mayor de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Los pacientes fueron evaluados mediante la *Structured Clinical Interview for Axis-I Disorders/Patient Edition* (SCID-IP). Sólo se incluyeron pacientes sin antecedente de tratamiento antidepresivo que presentaban un puntaje mayor o igual a 18 en la *Hamilton Depression Scale* (HAM-D) de 17 ítems. Con el fin de evaluar la posibilidad de viraje maniaco se empleó la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) tanto al inicio como en la semana 6 de estudio. Las muestras de sangre destinadas a la evaluación del nivel de IL-6 se obtuvieron en horario matutino. Los pacientes fueron reevaluados al final del estudio, es decir, en la semana 6. Dicha evaluación incluyó la aplicación de la HAM-D y la medición del nivel de IL-6. Finalmente, se incluyó un grupo control integrado por 16 individuos sanos.

Resultados

El grupo de pacientes estuvo integrado por 12 mujeres y 4 hombres, con una media de edad de 51.1 ± 11 años, en tanto que el grupo control estuvo integrado por 9 mujeres y 7 hombres de una media etaria de 44 ± 11.6 años. Los grupos no difirieron significativamente respecto del sexo, la edad y el puntaje inicial de la HAM-D, aunque este último fue más elevado en el grupo de pacientes. El 87.5% de los pacientes presentó una disminución del puntaje total de la HAM-D asociada con el tratamiento. En el 68.75% y 31.25% de los casos se verificó un aumento o una disminución de los niveles de IL-6, respectivamente. La ausencia de respuesta al tratamiento (12.5%) se asoció con una modificación no significativa del nivel de IL-6. En cuanto al grupo control, el 37.5%, 18.75% y 43.75% de los individuos presentó una disminución, un aumento o ninguna modificación del puntaje de la HAM-D, respectivamente.

El puntaje de la YMRS disminuyó en el 37.5%, aumentó en el 37.5% y no se modificó en el 12.5% de los casos. El 50% de los pacientes presentaron una disminución de los niveles de IL-6, en tanto que el 37.5% y el 12.5% presentaron un aumento o la ausencia de modificaciones, respectivamente. Ninguno de los resultados correspondientes al grupo control fue significativo. No se halló una correlación significativa entre el puntaje de la HAM-D y de la YMRS y el nivel de IL-6

hallados antes y después del tratamiento en respondedores, no respondedores y controles. La única excepción fue una correlación entre los niveles de IL-6 en el grupo de pacientes que respondieron al tratamiento ($p = 0.012$). Luego de 6 semanas se verificó una diferencia significativa del puntaje de la HAM-D y de la YMRS en el grupo de pacientes ($p = 0.001$). Por último, no se observaron eventos adversos u otros factores estresantes fisiológicos que influyan sobre el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal o sobre los niveles de IL-6.

Discusión

Según refieren los autores, los resultados obtenidos deben considerarse preliminares debido a diferentes limitaciones. En primer lugar, el estudio fue abierto y no se incluyó un grupo control de características acordes con el grupo de pacientes. Además, la cantidad de participantes fue limitada y el período de seguimiento fue breve. Es posible que el nivel de IL-6 hallado en el presente estudio no refleje en forma exacta sus niveles cerebrales. También se destaca que no se incluyeron pacientes tratados con otras drogas o con dosis más elevadas de duloxetina.

En el presente estudio se verificó un aumento del nivel de IL-6 una vez finalizadas las 6 semanas de tratamiento en el grupo de pacientes que respondió al tratamiento.

En la actualidad, la variación del nivel de IL-6 en pacientes con depresión mayor es objeto de discusión. Según Maes y colaboradores, los pacientes con depresión mayor presentan un aumento del nivel de IL-6, hallazgo que coincide con lo informado por Berk y colaboradores. En cambio, Kagaya y colaboradores informaron la falta de diferencias significativas al respecto entre los pacientes depresivos y los individuos sanos y Levine y su grupo informaron una disminución de los niveles de IL-6 en casos de depresión. Otros autores hallaron un aumento del nivel de IL-6 en pacientes que respondieron al tratamiento antidepressivo, en tanto que también se informó el resultado opuesto.

De acuerdo con lo informado en una revisión sistemática realizada por De Berardis y colaboradores, los niveles de IL-6 disminuyen o aumentan ante la administración de dosis bajas o elevadas de antidepressivos, respectivamente. Este hallazgo podría vincularse con el perfil de acción de las drogas sobre los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, ya que ambos neurotransmisores modularían el nivel de IL-6. En otros estudios llevados a cabo con pacientes tratados con antidepressivos tricíclicos (ATC) se informó que estos inhiben la síntesis de citoquinas tipo Th1 y favorecen la síntesis de citoquinas tipo Th2. De todos modos, la información acerca del efecto de los ATC sobre la IL-6 es heterogénea. Además, los ATC son un conjunto de drogas con características diferentes en cuanto a los sistemas de neurotransmisión sobre los que actúan y los mecanismos de acción que poseen.

La información disponible sobre las drogas noradrenérgicas más nuevas como la atomoxetina o la reboxetina es limitada. En un estudio preclínico se halló que la reboxetina impide el aumento del nivel de IL-6 debido a un mecanismo que involucra al interferón gamma. No obstante, la información obtenida en estudios preclínicos no es igual a la obtenida en estudios clínicos debido a cuestiones relacionadas con la dosis y el momento de evaluación. En estudios recientes se informó que los glucocorticoides y las catecolaminas generan una disminución de la producción de citoquinas Th1 y un aumento de la síntesis de citoquinas Th2 como la IL-6 mediante la estimulación de receptores glucocorticoides y beta adrenérgicos,

respectivamente. Es decir, las catecolaminas aumentan la síntesis de IL-6 y el aumento del nivel de noradrenalina generaría un aumento del nivel sistémico de IL-6.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores propusieron que los pacientes depresivos que alcanzarán la remisión luego de 6 semanas de tratamiento con 60 mg/día de duloxetina tendrían niveles inicialmente inferiores de IL-6. Dichos niveles serían un indicador de respuesta favorable al tratamiento con duloxetina. Los niveles bajos de IL-6 reflejarían una disminución de la actividad noradrenérgica que favorecería la acción de la duloxetina. La droga permitiría normalizar los niveles de IL-6 al favorecer la síntesis de citoquinas con perfil Th2. Los hallazgos mencionados requieren confirmación mediante estudios adicionales, aunque otros autores como Lanquillon y colaboradores obtuvieron hallazgos similares. La confirmación de la hipótesis propuesta permitiría sugerir que el equilibrio entre la serotonina y la noradrenalina regula el nivel de IL-6 y que dicho nivel sería un indicador del equilibrio Th1/Th2. Asimismo, el aumento de la actividad noradrenérgica generado por los antidepressivos favorecería la respuesta Th2.

Es necesario contar con estudios adicionales que permitan comprender el efecto de la serotonina, la noradrenalina y el equilibrio Th1/Th2 sobre los niveles de IL-6 y el papel de esta citoquina como marcador de respuesta al tratamiento antidepressivo. De este modo podrá entenderse mejor la fisiopatología de la depresión y la respuesta al tratamiento antidepressivo.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/122266

2 - Maduración Cortical en Niños en Crecimiento con Síntomas de Hiperactividad e Impulsividad: Respaldo a la Concepción Dimensional del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Shaw P, Gilliam M, Giedd J

National Institute of Mental Health, Bethesda, EE.UU.

[Cortical Development in Typically Developing Children with Symptoms of Hyperactivity and Impulsivity: Support for a Dimensional View of Attention Deficit Hyperactivity Disorder]

American Journal of Psychiatry 168(2):143-151, Feb 2011

La gravedad de los síntomas de hiperactividad e impulsividad en individuos jóvenes y sanos influye sobre la trayectoria de evolución cortical de igual modo que el síndrome de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) puede concebirse desde una perspectiva dimensional que incluye un continuo de síntomas y déficit neuropsicológicos. Más aun, existe una relación entre las dimensiones sintomáticas y determinados constructos biológicos como la maduración cerebral. Según los resultados de estudios anteriores, durante el crecimiento existe una fase temprana de aumento del grosor cortical que alcanza un pico. Dicho pico es más tardío en la corteza frontotemporal en pacientes con TDAH. Luego, durante la infancia tardía y la adolescencia temprana, tiene lugar una fase de adelgazamiento cortical que es más lenta en las personas con TDAH.

El presente estudio incluyó el empleo de neuroimágenes correspondientes a niños sanos en crecimiento. El objetivo fue evaluar si la hiperactividad y la impulsividad en niños sanos se asocian con patrones de maduración cortical similares a los observados en casos de TDAH. Los autores evaluaron si la



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

trayectoria de maduración cortical de los niños en crecimiento que presentan hiperactividad e impulsividad se asemeja a la observada en el TDAH. Es decir, se valoró si dicha trayectoria se caracteriza por un enlentecimiento del adelgazamiento cortical durante la infancia tardía y la adolescencia.

Pacientes y métodos

Participaron 193 individuos jóvenes evaluados mediante resonancia magnética y una entrevista diagnóstica estructurada destinada a descartar enfermedades psiquiátricas o neurológicas. Dicho grupo de participantes se comparó con 197 pacientes con diagnóstico de TDAH de acuerdo con la aplicación de la *Diagnostic Interview for Children and Adolescents, Parent Version*. Los síntomas de impulsividad e hiperactividad y los trastornos conductuales se evaluaron mediante la *Conners' Parent Rating Scale*. Las neuroimágenes se obtuvieron mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Los pacientes con TDAH habían participado en un estudio anterior donde se demostró la existencia de trayectorias diferentes de crecimiento cortical, principalmente en los lóbulos prefrontal y temporal lateral. De acuerdo con los datos obtenidos en dicho estudio, los pacientes con TDAH alcanzaron el pico de engrosamiento cortical más tarde en comparación con los individuos sanos. Asimismo, los pacientes con TDAH presentaron un enlentecimiento del adelgazamiento cortical en las mismas regiones caracterizadas por un pico tardío de engrosamiento, tanto en la infancia tardía como en la adolescencia.

Resultados

Los pacientes con TDAH presentaron un nivel superior de síntomas de hiperactividad e impulsividad en comparación con los individuos sanos. Los síntomas de hiperactividad e impulsividad no se relacionaron con el sexo o el cociente intelectual (CI) en ninguno de los grupos. El puntaje correspondiente a la presencia de trastornos conductuales fue superior entre los varones sanos en comparación con las mujeres. Dicho puntaje no guardó correlación alguna con el CI.

El puntaje correspondiente a los síntomas de hiperactividad e impulsividad influyó significativamente sobre el índice de adelgazamiento cortical, principalmente en las regiones frontales. Tanto en la corteza prefrontal derecha como izquierda, el índice de adelgazamiento cortical se modificó a medida que lo hizo la gravedad sintomática. Dicho índice fue inferior entre los pacientes con TDAH, su aumento fue progresivo en los pacientes sanos con sintomatología moderada y mínima y alcanzó el nivel máximo en ausencia de síntomas. De acuerdo con lo observado en la corteza prefrontal, los individuos asintomáticos presentaron un índice de adelgazamiento cortical significativamente superior en comparación con el resto de los participantes. Asimismo, los participantes con sintomatología mínima presentaron un índice significativamente superior de adelgazamiento cortical en comparación con los pacientes con TDAH.

El enlentecimiento del adelgazamiento cortical fue menos pronunciado en las regiones cerebrales posteriores. De hecho, en esta oportunidad se verificó un índice similar entre los sujetos con sintomatología moderada y los pacientes con TDAH. De todos modos, el TDAH se asoció con un índice de adelgazamiento cortical significativamente inferior en comparación con los individuos sanos asintomáticos o con síntomas mínimos.

Finalmente, se destaca que la mayoría de las regiones donde se verificó una variación significativa del adelgazamiento cortical en presencia de hiperactividad e impulsividad no se modificaron ante la presencia de problemas conductuales. De hecho, las regiones corticales

que se modificaron en presencia de trastornos conductuales sólo abarcaron la porción superior de las áreas motora y motora suplementaria, donde el aumento de los trastornos conductuales se asoció con un enlentecimiento del adelgazamiento cortical.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el índice de adelgazamiento cortical durante la infancia tardía y la adolescencia se asocia con la gravedad de los síntomas de impulsividad e hiperactividad. A medida que aumentó la sintomatología se verificó un enlentecimiento del adelgazamiento cortical en las regiones prefrontales. Este hallazgo coincide con el enlentecimiento del adelgazamiento cortical verificado en pacientes con TDAH. Puede sugerirse que un déficit principal vinculado con el TDAH es la afección de la maduración cortical.

Las regiones corticales afectadas coinciden con aquellas áreas frecuentemente afectadas las personas con TDAH. Además, muchas de las regiones destacadas están implicadas en procesos cognitivos como la inhibición de la respuesta, cuya alteración se vincula con la impulsividad y la hiperactividad. La hiperactividad e impulsividad también se asociaron con la maduración cortical en regiones vinculadas con el estriado ventral y el sistema límbico, incluidas las áreas corticofrontales. Otros autores informaron una asociación entre el TDAH y la afección de la región cingulada posterior. Este hallazgo coincide con lo observado en este estudio. En cambio, la gravedad de los síntomas de hiperactividad e impulsividad no se relacionó con las regiones corticales motoras superiores. Por otra parte, se verificó una relación entre dichos síntomas y las regiones medias e inferiores de la corteza motora.

Los resultados obtenidos permiten indicar una disminución del índice de adelgazamiento cortical prefrontal progresivo a medida que aumentaron los síntomas de hiperactividad e impulsividad hasta llegar al diagnóstico de TDAH. Estos hallazgos permiten indicar que el TDAH puede incluirse en una perspectiva dimensional. También se halló cierta asociación entre el índice del adelgazamiento cortical y los trastornos conductuales en jóvenes sanos. Tanto los trastornos conductuales como los síntomas de hiperactividad e impulsividad se asociaron con el índice de adelgazamiento cortical en el área motora suplementaria derecha, en coincidencia con la correlación existente entre ambos dominios sintomáticos. No obstante, resulta destacable el nivel de especificidad entre el adelgazamiento cortical de determinadas regiones y la sintomatología. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios anteriores.

Entre las limitaciones de la presente investigación se destaca que la *48-item Conners' Parent Rating Scale* fue actualizada durante la realización del estudio, pero dicha actualización no se aplicó para maximizar la información recabada. En segundo lugar, es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar la trayectoria de maduración cortical según los síntomas que presenten los pacientes en forma más detallada. También deberían llevarse a cabo estudios en poblaciones más heterogéneas y en presencia de variables como el hábito de fumar o el consumo de drogas.

Conclusión

La gravedad de los síntomas de hiperactividad e impulsividad en individuos jóvenes y sanos influye sobre la trayectoria de evolución cortical de igual modo que el síndrome de TDAH. Por lo tanto, el TDAH puede concebirse desde una perspectiva dimensional.

3 - Relación entre los Trastornos de la Personalidad y el Curso del Trastorno Depresivo Mayor en un Grupo Representativo de la Población Nacional

Skodol A, Grilo C, Hasin D y colaboradores

Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, EE.UU.

[Relationship of Personality Disorders to the Course of Major Depressive Disorder in a Nationally Representative Sample]

American Journal of Psychiatry 168(3):257-264, Mar 2011

La evaluación de la presencia de trastornos de la personalidad en pacientes con trastorno depresivo mayor es importante, ya que la comorbilidad influye sobre el pronóstico y el tratamiento.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una entidad crónica y refractaria cuyo tratamiento supone un desafío para el profesional. La cronicidad se vincula tanto con el tiempo transcurrido hasta la recuperación como con la aparición de nuevos episodios. Según los resultados de algunos estudios, la cronicidad de los pacientes con TDM es superior en presencia de comorbilidad con trastornos distímicos y otros trastornos del eje I, con la edad temprana de inicio y con el sexo femenino. Entre los factores que influyen sobre el curso y la evolución de los pacientes con TDM se destacan los trastornos de la personalidad, cuyo efecto sería negativo. De todos modos, la información al respecto es heterogénea, posiblemente debido a aspectos metodológicos.

El *Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study* fue llevado a cabo con el objetivo de evaluar el curso y la evolución de los pacientes con trastornos de la personalidad en presencia o ausencia de comorbilidad con el TDM y en pacientes con TDM sin trastornos de la personalidad. Durante los primeros dos años de estudio, la presencia de trastornos de la personalidad se asoció con un entretimiento de la remisión del TDM. Los resultados obtenidos al analizar seis años de seguimiento permitieron indicar que el período transcurrido hasta las recaídas entre los pacientes con TDM en remisión que sufrían trastorno límite u obsesivo compulsivo de la personalidad era menor en comparación con lo observado en ausencia de trastornos de la personalidad.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el efecto de la comorbilidad con los trastornos de la personalidad sobre el curso de la depresión mayor. La muestra evaluada fue representativa de la población estadounidense. La información se obtuvo a partir del *National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions*, un estudio efectuado en más de 43 000 adultos con un período de seguimiento de tres años. Dicho período permitió apreciar la persistencia y recurrencia del TDM y el efecto de los trastornos de la personalidad sobre el curso de la enfermedad. Se prestó especial atención a los factores predictivos potenciales de cronicidad con el fin de confirmar que los trastornos de la personalidad tienen un efecto negativo sobre el curso de la depresión.

Pacientes y métodos

El estudio incluyó dos etapas separadas por un período de tres años. Participaron 1 996 adultos no hospitalizados evaluados en el *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. El 67.5% de los participantes eran de sexo

femenino y el 74.1% era de origen caucásico. El 26.9% tenía < 30 años de edad, el 44,8% entre 30 y 49 años y el 27.9% > 50 años. El 49.9% de los pacientes convivían con su pareja y el 56.6% habían alcanzado, como mínimo, el nivel secundario de educación.

Se llevaron a cabo entrevistas durante las cuales se aplicó la *Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-DSM-IV* con el fin de evaluar la presencia de trastornos por abuso de sustancias y otros trastornos mentales. Se consideró especialmente la presencia de TDM. Durante la primera etapa de estudio el TDM se clasificó como actual o anterior a los últimos 12 meses. En la segunda etapa se evaluó la presencia de TDM actual, es decir, durante los últimos 12 meses, o anterior a dicho período pero posterior a la primera etapa de estudio. Esto permitió valorar la presencia de TDM recurrente o persistente.

Los factores predictivos de evolución considerados fueron las características demográficas, la presencia de otros trastornos del eje I y de trastornos de la personalidad, las características clínicas de la depresión y los antecedentes familiares y terapéuticos. Las características demográficas evaluadas fueron el sexo, el origen étnico, la edad, el estado civil y el nivel educativo. El consumo de sustancias fue valorado mediante el *Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-DSM-IV*. También se valoró la presencia de trastornos de ansiedad y distimia y se aplicó el *12-item Short Form Health Survey, version 2*. Los trastornos de la personalidad se evaluaron de acuerdo con los criterios incluidos en entrevistas semiestructuradas como la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders* y la *Personality Disorder Examination*. Los trastornos de la personalidad evitativo, dependiente, histriónico, obsesivo compulsivo, paranoide y esquizoide fueron evaluados durante la primera etapa de estudio, en tanto que los trastornos límite, narcisista y esquizotípico fueron evaluados durante la segunda etapa de estudio. Las características clínicas consideradas fueron la edad de inicio de la depresión, la cantidad de episodios depresivos anteriores y la duración del episodio depresivo actual. En cuanto a los antecedentes familiares, se consideraron la depresión, el trastorno antisocial de la personalidad y el consumo de alcohol y drogas. Finalmente, se evaluó el antecedente de tratamiento ambulatorio y de internación y los fármacos utilizados.

Resultados

En total, 302 pacientes de los 1 996 incluidos en la primera etapa de estudio presentaron TDM persistente durante el segundo período de estudio y cumplieron los criterios para el diagnóstico de TDM durante los tres años de seguimiento. En cambio, 145 de los 1 996 pacientes incluidos en la primera etapa de estudio presentaron remisión y sufrieron una recurrencia depresiva posterior. El sexo masculino se asoció con una probabilidad inferior de persistencia o recurrencia en comparación con el sexo femenino. Asimismo, la persistencia de la depresión se asoció con el diagnóstico de distimia, trastornos de ansiedad en general, fobia específica y trastorno de pánico. No se identificaron trastornos del eje I que predijeran la recurrencia de la depresión.

El trastorno límite de la personalidad se asoció con la mayor frecuencia de persistencia. En cambio, los pacientes con trastorno narcisista de la personalidad presentaron la menor frecuencia de persistencia de la depresión. Los trastornos de la personalidad que predijeron la persistencia del TDM fueron el evitativo, el límite, el histriónico, el paranoide, el esquizoide y el esquizotípico. En cambio, ningún trastorno de la personalidad predijo la recurrencia del TDM.

El antecedente familiar de depresión fue predictor de recurrencia, en tanto que el antecedente personal de tratamiento antidepressivo predijo la persistencia de la depresión. Esto último también se verificó al considerar la edad temprana de inicio de la depresión y la cantidad de episodios depresivos previos, aunque en menor medida. No se identificaron características clínicas que predijeran las recurrencias en forma significativa.

Los trastornos con mayores porcentajes de riesgo atribuible a la población, a los efectos de la concurrencia psicopatológica, fueron el límite (57.3%), el esquizoide (47.9%), el esquizotípico (45.3%) y cualquier trastorno de ansiedad (43.4%). Los trastornos de la personalidad evitativo, límite, histriónico, paranoide, esquizoide y esquizotípico también predijeron la persistencia del TDM en forma significativa al tener en cuenta los factores demográficos. La inclusión adicional de los trastornos del eje I en el análisis no modificó dicho resultado. Lo mismo sucedió al considerar el antecedente familiar de trastornos psiquiátricos y de consumo de sustancias. Finalmente, el trastorno límite de la personalidad fue un predictor significativo de persistencia del TDM, aun al tener en cuenta el antecedente terapéutico, la edad de inicio de la depresión, la cantidad de episodios depresivos previos y la duración del episodio actual.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que la comorbilidad con trastornos de la personalidad, de ansiedad o distímicos predice significativamente la persistencia del TDM. El trastorno de la personalidad que predijo dicha persistencia de un modo más significativo fue el límite, seguido por los trastornos esquizoide y esquizotípico, los trastornos de ansiedad y la distimia. Concretamente, cerca del 57% de los casos de depresión no hubiesen persistido de no ser por la comorbilidad con el trastorno límite de la personalidad.

El índice de remisión del TDM observado luego de tres años de seguimiento fue 84.9% y coincidió con lo informado por otros estudios patrocinados por el *National Institute of Mental Health* (NIMH). Asimismo, los resultados obtenidos respecto de la influencia negativa de los trastornos de la personalidad sobre el curso del TDM coinciden con lo hallado en el *Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study*, entre otros estudios, donde el trastorno límite de la personalidad también fue un predictor significativo de cronicidad de la depresión. En el *Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study* se informó que el trastorno límite de la personalidad se asocia con un período breve hasta la aparición de recaídas. En cambio, en el presente estudio los únicos factores predictivos significativos de recurrencia fueron el sexo y el antecedente familiar de depresión. La diferencia mencionada podría vincularse con el diseño de los estudios o con las características de las poblaciones evaluadas.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la obtención de información mediante entrevistas estructuradas efectuadas por entrevistadores entrenados y no por médicos. También se menciona que sólo se hizo una evaluación de seguimiento a los tres años de estudio. Finalmente, sólo se consideraron diagnósticos categóricos y no dimensionales.

Conclusión

Los trastornos de la personalidad tienen un efecto negativo sobre el curso de la depresión mayor. En este sentido, el trastorno límite de la personalidad predijo en forma significativa la persistencia de la depresión. Por lo tanto, es importante evaluar la presencia de trastornos de la personalidad en caso de depresión.

4 - La Administración Inmediata de Propranolol después de la Exposición a un Factor Estresante es Ineficaz para Prevenir la Respuesta de Estrés Postraumático en un Modelo de Trastorno por Estrés Postraumático Efectuado en Animales de Experimentación

Cohen H, Kaplan Z, Zohar J y colaboradores

Ben Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel; Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel

[*Early Post-Stressor Intervention with Propranolol Is Ineffective in Preventing Posttraumatic Stress Responses in an Animal Model for PTSD*]

European Neuropsychopharmacology 21(3):230-240, Mar 2011

El estudio del trastorno por estrés postraumático en modelos realizados en animales de experimentación permite apreciar la diferencia de efecto del propranolol sobre los componentes fisiológicos de la respuesta al estrés en comparación con el efecto de la droga sobre la conducta.

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) se asocia con memorias traumáticas. Estas, junto a la hiperactivación fisiológica y los pensamientos intrusivos, tienen influencia sobre las manifestaciones clínicas. El recuerdo de los eventos con connotación emocional es mayor en comparación con el recuerdo de eventos neutros desde el punto de vista emocional. Esto se relaciona con la activación beta adrenérgica. Según se informó, la administración de betabloqueantes disminuye las consecuencias de la valencia emocional sobre la formación y la retención de las memorias traumáticas. Asimismo, el propranolol disminuyó la ansiedad y el miedo en algunos paradigmas experimentales. En seres humanos, la droga resultó eficaz para mejorar el desempeño en presencia de pánico escénico y ansiedad asociada con exámenes, aunque también se informó que el propranolol no afecta el nivel de ansiedad subjetiva en individuos fóbicos.

El presente estudio se llevó a cabo con animales de experimentación. El objetivo fue evaluar el efecto de la administración de 10 o 15 mg/kg de propranolol inmediatamente después de la exposición a un factor estresante en un modelo de TEPT psicogénico. Se emplearon ratas que fueron expuestas durante 10 minutos al olor de la orina del gato macho, el cual representó una amenaza psicológica. Luego se evaluó la respuesta conductual en un laberinto elevado en cruz y la respuesta de sobresalto acústico. La información se analizó mediante un método de dos pasos que permitió apreciar el nivel de respuesta al factor estresante. En primer lugar se consideró el total de la muestra y luego se llevó a cabo un análisis de subgrupos según la gravedad del patrón de respuesta conductual. El método empleado permitió definir criterios de clasificación para las respuestas conductuales de mayor y menor gravedad. Además, se definió un grupo intermedio con respuesta parcial.

En el modelo realizado en animales de experimentación, la situación amenazante para la integridad del individuo (criterio diagnóstico A) se representa mediante la exposición a un predador. El criterio C, es decir, la evitación asociada con el TEPT, está representado por la disminución de la permanencia de las ratas en los brazos abiertos del laberinto en cruz. La limitación de la actividad exploratoria asociada con la respuesta conductual máxima y la evitación de las regiones abiertas refleja la hiperactivación y la evitación.

La eficacia del propranolol desde el punto de vista fisiológico fue verificada mediante telemetría cardiovascular. Dado que la activación noradrenérgica vinculada con el estrés estimula la formación de memorias aversivas y que los receptores beta

adrenérgicos se encuentran involucrados en dicho proceso, se evaluó el efecto de la administración de betabloqueantes sobre la memoria de reconocimiento de las ratas.

Materiales y métodos

Se utilizaron 159 ratas macho adulto Sprague-Dawley de 150 a 200 gramos que fueron alojadas en grupos de cuatro en condiciones controladas de temperatura y luz/oscuridad, con acceso libre al agua y al alimento. El primer experimento se realizó con 89 ratas que fueron expuestas al olor del predador. Una hora después se administró una dosis de propranolol o de excipiente. Luego de 30 días se evaluó la conducta de los animales en el laberinto elevado en cruz y la respuesta de sobresalto acústico. El día posterior a la evaluación conductual, las ratas fueron expuestas a un indicio traumático con el fin de evaluar la respuesta de inmovilización. Durante el segundo experimento ($n = 20$) se valoró la frecuencia cardíaca mediante radiotelegrafía. El tercer experimento ($n = 50$) consistió en la evaluación del efecto de la administración de propranolol, nadolol o excipiente sobre la consolidación de la memoria no espacial. El propranolol y el nadolol se administraron por vía subcutánea en dosis de 10 o 15 mg/kg y de 20 o 30 mg/kg, respectivamente. Las drogas fueron disueltas en cloruro de sodio al 0.9%. El grupo control recibió un volumen equivalente de solución salina al 0.9% por la misma vía.

El laberinto elevado en cruz permitió evaluar el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y cerrados o en la plataforma central del laberinto, así como la cantidad de ingresos en cada uno de los brazos. Este último parámetro se empleó para valorar la conducta exploratoria. La respuesta de sobresalto acústico incluyó la evaluación del nivel de habituación ante la exposición a un estímulo auditivo. La medición de la inmovilización contextual se registró mediante una cámara de video y fue definida como la ausencia completa de movimientos. Con el fin de lograr un registro electrocardiográfico continuo, se implantó un transmisor inalámbrico de radiofrecuencia intraperitoneal bajo anestesia con ketamina y xilazina. Las señales electrocardiográficas fueron captadas mediante un receptor de radiotelegrafía.

Se llevó a cabo una prueba de reconocimiento de objetos de madera con diferentes formas y texturas. Las ratas exploraron dos objetos similares durante un máximo de 10 minutos. Luego se inyectó propranolol, nadolol o excipientes con el fin de observar el efecto de los betabloqueantes sobre la consolidación de la memoria no espacial. Una vez transcurridas 24 horas, las ratas fueron expuestas nuevamente a uno de los objetos conocidos y a un objeto nuevo. En este caso se registró el tiempo de exploración de cada objeto durante un período máximo de 5 minutos. El índice de discriminación permitió obtener un puntaje que indicó que la memoria de reconocimiento estaba intacta ante un período de exploración mayor del objeto nuevo.

Resultados

La exposición al factor estresante, representado por el olor del predador, tuvo un efecto significativo sobre la permanencia y la cantidad de entradas a los brazos abiertos del laberinto. Concretamente, se verificó una disminución significativa de ambos parámetros en comparación con la ausencia de exposición a dicho factor estresante, sin importar la administración de propranolol o excipientes. La exposición al olor del predador tuvo un efecto significativo sobre la respuesta de sobresalto acústico que no fue influido por el tratamiento. En este caso, la exposición al factor estresante generó un aumento significativo de la amplitud de la respuesta de sobresalto acústico. Además, la exposición al olor del predador afectó significativamente la habituación en comparación con la ausencia de exposición. El tratamiento con

propranolol tampoco tuvo un efecto significativo sobre este resultado. La prevalencia de la respuesta conductual máxima entre los animales expuestos al olor del predador difirió en comparación con lo observado en ausencia de exposición. En cambio, no se hallaron diferencias al respecto al considerar la respuesta conductual mínima o la respuesta parcial. Una vez más, el tratamiento no influyó en forma significativa sobre los resultados obtenidos.

La exposición al factor estresante se asoció con un nivel significativamente superior de inmovilización en comparación con la ausencia de exposición, tanto en las ratas tratadas con propranolol como en las que recibieron excipientes. Dicha exposición también se asoció con un aumento significativo de la frecuencia cardíaca en las ratas tratadas con excipientes en comparación con la ausencia de exposición o con la exposición al estresante en las ratas que recibieron propranolol. No se hallaron diferencias significativas al respecto entre las ratas expuestas al factor estresante tratadas con propranolol y las ratas no expuestas al factor estresante tratadas con excipientes o propranolol. Una vez transcurridas 24 horas desde la exposición al olor del predador, la frecuencia cardíaca no difirió de manera significativa entre los grupos.

No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos respecto del tiempo de exploración de los objetos idénticos durante la prueba de reconocimiento. En cambio, el propranolol tuvo un efecto significativo y selectivo sobre la consolidación de la memoria, a diferencia del nadolol, que no afectó la memoria en forma significativa. Los autores destacan que el efecto del propranolol y del nadolol sobre la frecuencia cardíaca fue similar. Ambas drogas disminuyeron dicho parámetro en forma significativa en comparación con el excipiente y con los valores observados al inicio del estudio.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración de una dosis única de propranolol luego de la exposición a un factor estresante no es eficaz para prevenir la respuesta conductual indicativa de TEPT en animales de experimentación. En cambio, la droga generó una disminución significativa de la frecuencia cardíaca, lo cual indica su eficacia. Los autores destacan que los hallazgos ponen de manifiesto la diferencia entre las respuestas de estrés fisiológico y las funciones mnemónicas a largo plazo. De igual modo, se destaca la distinción entre la alteración conductual inducida por el estrés traumático y las memorias traumáticas. Además, la administración inmediata de propranolol luego de la exposición al factor estresante no disminuyó la afección conductual inducida por el estrés.

La disminución de la frecuencia cardíaca observada entre los animales que recibieron propranolol ante la exposición al factor estresante indicó el efecto de la droga sobre el sistema nervioso simpático. Otro efecto del propranolol fue el bloqueo del proceso de consolidación de la memoria, el cual no se verificó ante la administración de nadolol. Dado que ambas drogas disminuyeron la frecuencia cardíaca, la diferencia mencionada se debería a que el propranolol actúa a nivel central, a diferencia del nadolol. Es decir, el propranolol atenuó las funciones fisiológicas y mnemónicas pero no fue de utilidad para prevenir las respuestas postraumáticas.

A diferencia de lo antedicho, otros autores informaron que el propranolol tiene efectos favorables sobre la conducta postraumática tanto en animales de experimentación como en seres humanos. Entre los efectos de la droga en animales de experimentación se informó la disminución del miedo y de la descarga neuronal del área frontal prelímbica implicada en la expresión del miedo condicionado y de la respuesta de inmovilización o congelamiento. En estudios clínicos, la administración de propranolol a individuos que habían sufrido

un accidente de tránsito o un ataque físico se asoció con una disminución de los síntomas de TEPT luego de 2 meses de seguimiento. Dicho hallazgo coincidió con lo informado por otros autores. Una cuestión a considerar es la ausencia de potencial adictivo del propranolol, ya que la comorbilidad entre los trastornos psiquiátricos y el abuso de sustancias es elevada.

En coincidencia con lo informado en estudios clínicos, los autores del presente trabajo no hallaron un efecto del propranolol sobre los síntomas de TEPT. Por ejemplo, Sharp y colaboradores informaron que la droga no disminuye el riesgo de estrés agudo en niños quemados. De igual modo, en un estudio efectuado en soldados quemados en combate, la administración de propranolol no disminuyó la aparición de TEPT.

Puede concluirse que el efecto del propranolol sobre los componentes fisiológicos de la respuesta al estrés difiere en comparación con el efecto sobre la conducta. Asimismo, existen diferencias entre los procesos mnemónicos y los patrones de respuesta vinculados con las memorias traumáticas. Dada la complejidad del procesamiento de las respuestas vinculadas con el trauma, es necesario contar con modelos de estudio más complejos que el condicionamiento. Los modelos realizados con animales de experimentación ó permiten observar conductas. Por este motivo no fue posible evaluar el criterio diagnóstico B de TEPT, es decir, los recuerdos intrusivos.

Conclusión

La administración de una dosis de propranolol inmediatamente después de la exposición a un factor estresante no disminuyó la prevalencia de conductas indicadoras de TEPT ni la inmovilización inducida por el factor estresante en animales de experimentación. En cambio, dicho tratamiento generó una reducción de la frecuencia cardíaca y afectó el funcionamiento mnemónico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122285

5 - Trastornos Psicocutáneos en Pediatría. Revisión de los Trastornos Psiquiátricos Primarios con Manifestaciones Dermatológicas

Al Hawsawi K, Pope E

University of Toronto, Toronto, Canadá

[*Pediatric Psychocutaneous Disorders: A Review of Primary Psychiatric Disorders with Dermatologic Manifestations*]

American Journal of Clinical Dermatology 12(4):247-257, 2011

El diagnóstico de los trastornos psicocutáneos requiere que el profesional considere la presencia de afecciones cutáneas primarias y trastornos psiquiátricos o psicológicos. El tratamiento será efectivo siempre que se entable una buena relación entre el médico y el paciente.

El estrés se asocia con la secreción de neuropéptidos y sustancias neuroadrenales que modifican la función inmunitaria y pueden afectar la salud cutánea y de otros órganos. Es importante que el dermatólogo tome conocimiento de dichos cuadros para aplicar un tratamiento adecuado. Hasta el momento no existe una clasificación aceptada para los trastornos psicocutáneos. A los efectos del presente artículo, los trastornos se dividieron en dermatológicos primarios en comorbilidad con trastornos psiquiátricos o psiquiátricos primarios con manifestaciones

dermatológicas. Los pacientes con trastornos psiquiátricos primarios con manifestaciones dermatológicas deben recibir un tratamiento psicofarmacológico destinado a resolver la entidad subyacente, que generalmente incluye ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) o trastorno del control de los impulsos (TCI), entre otros trastornos psiquiátricos.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los trastornos psicocutáneos con manifestaciones dermatológicas.

Trastorno del control de los impulsos

Los pacientes con TCI presentan conductas irresistibles y repetitivas realizadas con un nivel mínimo de conciencia, precedidas por una sensación de tensión y seguidas por una sensación de alivio o gratificación. En cambio, el TOC se caracteriza por una conducta no placentera llevada a cabo en forma consciente con el fin de evitar la ansiedad. Ambas entidades pueden coexistir, lo cual agrava el pronóstico. En general, las conductas repetitivas vinculadas con el cuerpo son desencadenadas por factores psicosociales.

TOC

Existen trastornos dermatológicos que cumplen los criterios diagnósticos de TOC como la dermatofagia, la excoriación psicogénica, el acné excoriado, la onicotilomanía, la onicofagia y el trastorno dismórfico corporal. La terapia de primera línea para estos pacientes consiste en la modificación conductual sola o combinada con psicofármacos, principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Tricotilomanía

La tricotilomanía es el trastorno psicocutáneo más frecuente y se observa principalmente en niños y adolescentes. Se caracteriza por la necesidad repetitiva e irresistible de arrancarse el cabello. También puede caracterizarse por la fricción, la masticación o el corte compulsivo del cabello. La etiología del cuadro es desconocida, aunque se planteó una asociación con los trastornos relacionados con la serotonina y la dopamina, la infección posestreptocócica y la disminución del volumen del putamen y el cerebelo, entre otros factores.

El cuadro comienza entre los 9 y 13 años, es más frecuente en las mujeres y generalmente se asocia con el TOC o el TCI. La conducta aparece en momentos de relajación o durante otras actividades y puede tener lugar en el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas, entre otras localizaciones. Los pacientes presentan un parche de alopecia con cabellos de diferentes largos y en estados variados. Como complicación del cuadro puede aparecer tricofagia y tricobezoares, entre otros cuadros. El diagnóstico es clínico y debe incluir la diferenciación frente a la alopecia traumática secundaria a factores químicos o físicos, la alopecia areata, la tiña *capitis* y la sífilis secundaria.

Cuanto menor es la edad de los pacientes, mejor es el pronóstico. El tratamiento no resulta simple y su éxito se asocia con la buena relación médico-paciente, el asesoramiento y la psicoterapia. La aplicación de técnicas de modificación conductual como la reversión de hábitos es una estrategia de primera línea. El tratamiento farmacológico puede llevarse a cabo mediante el empleo de clomipramina. Los ISRS pueden ser útiles en presencia de psicopatología subyacente. También se informaron beneficios asociados con la combinación de psicoterapia y farmacoterapia. Otras drogas potencialmente efectivas incluyen la olanzapina y la naltrexona.

Excoriación psicogénica

La excoriación psicogénica comienza entre los 15 y 45 años. Los pacientes presentan excoriaciones simétricas y lineales en regiones corporales accesibles, como el rostro, que en

ocasiones se encuentran lesionadas por acné o insectos, entre otras causas. La excoiación genera prurito que perpetúa el ciclo y es posible observar alteraciones de la pigmentación posinflamatorias y cicatrices. Con frecuencia se observa una asociación entre la excoiación psicogénica y el trastorno dismórfico o los trastornos de la alimentación.

El diagnóstico se lleva a cabo en presencia de excoiaciones cutáneas y preocupación excesiva por ellas asociadas con malestar, pérdida de tiempo y disfunción social o recreativa, en ausencia de otra entidad que explique mejor el cuadro. En general, los síntomas tienen lugar durante 5 a 21 años. El tratamiento puede llevarse a cabo mediante psicoterapia, terapia conductual y farmacoterapia. No existe información suficiente sobre el tratamiento farmacológico de estos pacientes, aunque se informó la utilidad de drogas como la fluoxetina, la sertralina, la fluvoxamina y el escitalopram en pacientes adultos. También se observaron beneficios ante el empleo de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos y agonistas opioides.

Acné excoiado

El acné excoiado es una excoiación psicogénica asociada con lesiones por acné, reales o imaginarias. Es observado principalmente en mujeres adolescentes con trastornos emocionales y puede generar cicatrices graves y mutilación. El tratamiento puede llevarse a cabo mediante isotretinoína. El buen trato con el paciente es un factor de importancia. También se informó la utilidad de los ISRS, la clomipramina y la doxepina.

Dermatofagia

La dermatofagia consiste en la mordedura compulsiva y repetitiva de la piel y en algunos casos es considerada una forma de TOC o TCI. También es posible observar el cuadro clínico en ausencia de síntomas psicológicos, en forma de hábito. La región afectada generalmente es el dorso de las manos y los brazos, donde se observa una placa de engrosamiento y liquenificación en presencia o ausencia de atrofia y cicatrización. El pronóstico es generalmente bueno, excepto en pacientes psicóticos. El tratamiento activo sólo se recomienda en pacientes con psicopatología subyacente. Por el contrario, existen estrategias terapéuticas útiles y más simples como el empleo de goma de mascar.

Onicofagia y onicotilomanía

La onicofagia responde a un desequilibrio emocional en pacientes de 4 a 18 años y puede ser la continuidad del hábito de succionarse el dedo que en general se abandona alrededor de los 3 años de edad. Finalizada la adolescencia, la onicofagia puede continuarse con hábitos como morder lápices o retorcerse el cabello. La onicofagia es asociada con la ansiedad y la baja autoestima, aunque también se explica su aparición vinculada con la imitación y con la estimulación excesiva o insuficiente debida al estrés o la inactividad, respectivamente. El cuadro clínico se caracteriza por la afección de las uñas, que puede llegar a su destrucción grave en pacientes con psicopatología subyacente. En niños es posible observar trastornos gástricos debido a la ingestión de las uñas. Las complicaciones del cuadro incluyen la distrofia ungueal, la onicolisis distal y la osteomielitis, entre otras.

El curso clínico generalmente es crónico y remitente. El tratamiento debe adecuarse a las características de cada paciente e incluir estrategias de motivación y educación que permitan abandonar el hábito, así como la resolución de los

problemas emocionales subyacentes. En caso de TOC, es de utilidad el empleo de ISRS. La clomipramina también puede ser beneficiosa. De todos modos, la necesidad de tratamiento dependerá de la gravedad del cuadro clínico.

Mordedura de mejillas y labios

La mordedura repetitiva de la mucosa bucal puede generar parches blanquecinos de hiperqueratosis que siguen la línea de masticación y desaparecen al abandonar el hábito. En caso de mordedura de los labios también pueden aparecer placas hiperqueratósicas localizadas. En los casos más graves es posible observar automutilación.

Queilitis por succión labial

La succión repetitiva y compulsiva de los labios puede generar irritación por saliva y cuadros de queilitis, especialmente en niños con dermatitis atópica.

Trastorno facticio y trastorno facticio por proximidad

El trastorno facticio puede involucrar afección de la piel, los labios, el cabello, las uñas y el tejido subcutáneo. En caso de trastorno facticio por proximidad, la simulación de signos y síntomas en un individuo es generada por el encargado de su cuidado.

Dermatitis facticia

El paciente con dermatitis facticia simula el cuadro clínico con el fin de obtener un beneficio emocional y psicológico debido a una situación de estrés emocional importante. El cuadro es más frecuente en mujeres y adultos. El diagnóstico se realiza al considerar los antecedentes de afecciones similares en ausencia de cambios clínicos. Las lesiones tienen una morfología bizarra y se encuentran circundadas por piel sana. La región afectada depende de la mano hábil del paciente y no se ubica en zonas de acceso difícil. La oclusión del área lesionada resulta en una curación rápida. Se informó una asociación entre la dermatitis facticia y el trastorno límite de la personalidad, los trastornos alimentarios y el estrés postraumático, entre otras entidades. En los niños es frecuente la asociación con el abandono emocional. Mientras que los pacientes con dermatitis facticia niegan la autoagresión, los pacientes con excoiaciones psicogénicas admiten el daño que causan en su piel y tienen el objetivo de aliviar el estrés.

Síndrome de Munchausen

El síndrome de Munchausen es una entidad crónica y grave caracterizada por la simulación de síntomas y signos vinculados con diferentes órganos. En general, el paciente relata historias inverosímiles de seudología fantástica. El cuadro puede ser generado en niños por parte de otro individuo, lo cual se define como síndrome de Munchausen por proximidad, aunque se prefiere la denominación trastorno facticio por proximidad. El cuadro clínico incluye lesiones cutáneas raras acompañadas por convulsiones, coagulopatías, hipoglucemia, diarrea, vómitos y otros cuadros artificiales. En los casos por proximidad, el niño es llevado a consulta reiteradamente y el cuadro se resuelve al separar al niño del adulto responsable de su cuidado. Se recomienda el trato amable con el paciente y el cuidador, ya que la confrontación puede generar alejamiento e imposibilitar el tratamiento. Las estrategias a aplicar incluyen la oclusión de las lesiones y la administración de antidepresivos debido a las bases psiquiátricas de la entidad.

Automutilación

La automutilación es llevada a cabo por el paciente con el objetivo de aliviar un malestar emocional y en general

se caracteriza por la presencia de cortes en la piel. Es frecuente en caso de trastornos de la alimentación, aunque también puede asociarse con psicosis, abuso de sustancias y hábitos culturales. Debe distinguirse del trastorno facticio y enfermedades médicas como los síndromes de Lesch-Nyhan, Prader-Willi, Cornelia De Lange y Tourette.

Delirio de parasitosis

El delirio de parasitosis o síndrome de Ekbom es frecuente en ancianos y se define como una psicosis hipocondríaca monosintomática. El paciente tiene la creencia de estar infestado con parásitos y comete autoagresiones con el fin de eliminar los organismos de su piel, lo cual resulta en excoriaciones y liquenificación y puede generar un cuadro grave. El diagnóstico es clínico. Es importante descartar la infección parasitaria y evaluar la presencia de otras enfermedades que generen el cuadro en forma secundaria. En ausencia de tratamiento se observa progresión y resistencia. La estrategia más recomendada es el empleo de antipsicóticos atípicos.

Púrpura psicogénica

El síndrome de púrpura psicogénica, también llamado síndrome de sensibilización autoeritrocitaria o de Gardner-Diamond, se observa en mujeres y es infrecuente en niños. El cuadro consiste en dolor, sensibilidad y contusiones transitorias y recurrentes precedidos por una sensación quemante sin causa aparente, en pacientes con estrés, trauma o antecedentes quirúrgicos. Pueden observarse hemorragias en órganos internos y síntomas conversivos. La inyección intradérmica de eritrocitos del propio paciente puede generar lesiones. El curso es crónico y el tratamiento debe dirigirse a la psicopatología subyacente.

Trastornos cutáneos sensoriales

Los trastornos cutáneos sensoriales se caracterizan por sensaciones desagradables como prurito o dolor en ausencia de un trastorno cutáneo o de una etiología identificable. En general, los pacientes presentan comorbilidad con trastornos afectivos, conductuales o de la personalidad. Entre los agentes terapéuticos empleados en estos casos se incluye la capsaicina tópica, la gabapentina, los ISRS, la doxepina, la difenhidramina y la amitriptilina.

Conclusión

Los trastornos psicocutáneos son entidades heterogéneas desde el punto de vista clínico cuyo diagnóstico requiere la consideración de la presencia de afecciones cutáneas primarias y trastornos psiquiátricos o psicológicos. El tratamiento será eficaz siempre que el profesional entable un vínculo de confianza con el paciente y su familia y, de ser necesario, efectúe una derivación oportuna a un psicólogo o psiquiatra. Hasta el momento no se cuenta con estudios suficientes sobre la farmacoterapia de los niños que sufren trastornos psicocutáneos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/127245

6 - Trayectorias de Gravedad de la Depresión en Estudios Clínicos sobre la Duloxetina. Evaluación de la Respuesta a los Antidepresivos y al Placebo

Gueorguieva R, Mallinckrodt C, Kristal J

Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

[*Trajectories of Depression Severity in Clinical Trials of Duloxetine: Insights into Antidepressant and Placebo Responses*]

Archives of General Psychiatry 68(12):1227-1237, Dic 2011

La identificación de los factores que predicen la trayectoria de respuesta al tratamiento antidepresivo puede favorecer la personalización de este tratamiento. Desafortunadamente, hasta el momento no existe información suficiente al respecto.

La heterogeneidad de respuestas al tratamiento antidepresivo entre los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) es un problema que tiene consecuencias sobre la creación de drogas nuevas. Dicha heterogeneidad es superior en la práctica clínica real en comparación con lo observado en los estudios clínicos, donde la población evaluada es seleccionada mediante criterios definidos. De igual modo, la respuesta al placebo es heterogénea e influye sobre la creación de fármacos antidepresivos. Lo antedicho generó interés sobre la trayectoria de la respuesta clínica a los antidepresivos y al placebo, cuyo estudio puede favorecer la creación de indicadores de respuesta y la realización de estudios clínicos bien diseñados.

Los métodos de evaluación basados en trayectorias permiten superar limitaciones inherentes al análisis longitudinal de muestras heterogéneas de pacientes. Esto se debe a que los métodos empleados habitualmente no tienen en cuenta el patrón heterogéneo de respuesta entre los pacientes que responden al fármaco y los que no lo hacen. En cambio, en los modelos basados en trayectorias es posible identificar diferentes tipos de trayectorias y evaluar el efecto de estas sobre la evolución del paciente.

La duloxetina es un antidepresivo aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de los pacientes con TDM. En el presente estudio se aplicó un análisis de trayectorias con el fin de evaluar la clase de trayectoria de respuesta al antidepresivo y al placebo. Además, se evaluó si dichas trayectorias permiten conocer la naturaleza de la respuesta al antidepresivo y al placebo y si el análisis basado en trayectorias mejora el estudio en comparación con los métodos analíticos tradicionales.

Pacientes y métodos

Se evaluó la información correspondiente a siete estudios aleatorizados, multicéntricos, a doble ciego y controlados con placebo y un comparador activo sobre el empleo de duloxetina en pacientes con TDM. Los tratamientos administrados incluyeron la duloxetina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y el placebo. Los estudios clínicos sobre el empleo de duloxetina fueron analizados con el fin de evaluar la trayectoria del puntaje de la *Hamilton Scale for Depression* (HAM-D) durante el tratamiento. Dichas trayectorias fueron analizadas para el conjunto total de pacientes y para cada grupo según la droga administrada. Se consideraron los efectos de la duloxetina, los ISRS y diferentes covariables sobre la probabilidad de observar una determinada trayectoria de respuesta. Finalmente, se comparó la evolución de los pacientes según cada una de las trayectorias apreciadas.

Resultados

Los modelos más adecuados para analizar la información fueron los de mixtura de crecimiento por tramos con dos clases de trayectoria. En primer lugar se definió la trayectoria clase 1, con un 76.3% de probabilidad de pertenencia, correspondiente a los pacientes con buena respuesta. La trayectoria clase 2 tuvo una probabilidad de pertenencia del 23.7% y se interpretó como la trayectoria correspondiente a los pacientes que no respondieron. El análisis de regresión logística llevado a cabo permitió identificar variables relacionadas de manera significativa con la pertenencia a una determinada trayectoria. Dichas variables incluyeron la droga administrada, el protocolo de estudio, el puntaje total de la escala HAM-D al inicio del tratamiento y la duración total del episodio depresivo.

Los pacientes que recibieron placebo tuvieron una probabilidad significativamente inferior de pertenecer a la trayectoria de respondedores en comparación con los pacientes que recibieron duloxetine. En cambio, los resultados correspondientes a los pacientes tratados con ISRS fueron similares a los verificados ante la administración de duloxetine. En coincidencia, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con duloxetine o ISRS en cuanto a la probabilidad de pertenecer a la trayectoria de respondedores. Dicha probabilidad disminuyó en presencia de puntajes inicialmente elevados en la HAM-D y de episodios depresivos de duración prolongada.

Dado que los grupos que recibieron placebo no difirieron significativamente respecto de la clase de trayectoria del puntaje de la HAM-D, los autores sugieren que no existen diferencias relacionadas con la respuesta de los pacientes al placebo. Dicho resultado tuvo lugar aun al considerar covariables vinculadas con el diseño de los estudios. Por el contrario, el análisis de los grupos tratados con duloxetine o ISRS arrojó dos clases de trayectorias que permitieron describir de manera adecuada la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento con ambos tipos de antidepresivos.

La evaluación de la trayectoria del puntaje de la HAM-D a medida que transcurrió el tiempo para los pacientes tratados con antidepresivos o placebo indicó una interacción significativa entre la trayectoria correspondiente a cada clase y el tiempo. La clase de respondedores tratados con agentes activos presentó una disminución del puntaje de la HAM-D a medida que transcurrió el tiempo en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Después de 8 semanas de tratamiento, el puntaje de la HAM-D correspondiente a la clase de no respondedores que recibieron agentes activos fue significativamente superior en comparación con el puntaje asociado con la administración de placebo. La consideración de la tendencia de los pacientes para seguir la trayectoria de respuesta al tratamiento indicó una diferencia significativa entre los no respondedores tratados con antidepresivos y los pacientes que recibieron placebo. De igual modo, se verificó una diferencia significativa entre los grupos que siguieron una trayectoria de respuesta y recibieron antidepresivos y los grupos que recibieron placebo.

Con el fin de realizar un análisis adicional, los autores definieron la respuesta clínica como la mejora de al menos el 50% del puntaje inicial de la HAM-D y la obtención de un puntaje menor de 10 en dicha escala. Además, se consideró la última observación llevada a cabo para computar la información correspondiente a los casos que no fueron seguidos. La correspondencia entre la respuesta observada

mediante la trayectoria de puntaje y la respuesta clínica indicó que el 99.8% de los pacientes no respondedores presentaron dicha condición ante la consideración de ambos parámetros. En cambio, el 64.8% y 35.2% de los respondedores de acuerdo con la trayectoria del puntaje de la HAM-D fueron respondedores clínicos o no presentaron respuesta clínica, respectivamente. El abandono del tratamiento tuvo lugar en el 23.5%, 23% y 26.7% de los pacientes tratados con duloxetine, ISRS y placebo, respectivamente. El 18.5% y 24.4% de los pacientes respondedores o no respondedores de acuerdo con la trayectoria del puntaje de la HAM-D abandonaron el estudio, respectivamente.

Discusión

El análisis de la trayectoria del puntaje de la HAM-D permitió realizar una clasificación correcta de los pacientes según la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento. Asimismo, fue de utilidad para confirmar el aumento de la probabilidad de respuesta al tratamiento ante la administración de duloxetine o ISRS en comparación con la administración de placebo. Una ventaja del análisis de trayectoria fue que permitió clasificar a los pacientes de acuerdo con la trayectoria de respuestas, que difirieron según la administración de antidepresivos o placebo.

En el presente estudio, la respuesta al tratamiento se asoció con una trayectoria clínica favorable y no con un criterio sintomático predefinido como es habitual en los estudios clínicos. Mientras que los grupos tratados con duloxetine o ISRS presentaron diferentes clases de trayectorias, los grupos tratados con placebo solo presentaron una clase de trayectoria. Esto podría indicar la falta de potencia estadística para evaluar diferencias leves asociadas con la trayectoria de respuesta al placebo, aunque no es posible asumir que existen trayectorias diferentes de evolución en un mismo grupo. Los hallazgos obtenidos no coinciden con la mejoría clínica transitoria que generalmente es asociada con la administración de placebo. Según observaron los autores, la administración de placebo se asocia con una mejoría gradual y heterogénea desde el punto de vista dimensional. En coincidencia, otros autores indicaron que la respuesta al placebo es un parámetro continuo con diferentes niveles de manifestación en cada paciente. La identificación de dos clases de trayectorias según la presencia o ausencia de respuesta entre los pacientes tratados con antidepresivos y de una sola trayectoria entre los que recibieron placebo podría explicarse de acuerdo con el efecto del antidepresivo administrado. Esto se debe a que las drogas pueden generar efectos adversos que resultan en respuestas diferentes desde el punto de vista categórico.

Los resultados permiten indicar que la modificación del puntaje de la HAM-D asociada con el tratamiento antidepresivo en pacientes respondedores es más rápida y sostenida en comparación con la modificación observada ante la administración de placebo. También se observó que la mejoría durante las primeras dos semanas de tratamiento predice la evolución de los pacientes y que el perfil de respuesta no difiere significativamente según el antidepresivo administrado.

Casi todos los individuos que no presentaron respuesta de acuerdo con la trayectoria del puntaje de la HAM-D tampoco respondieron al tratamiento desde el punto de vista clínico. En cambio, sólo dos tercios de los respondedores, de acuerdo con la trayectoria del puntaje de la HAM-D, presentaron respuesta clínica. Esto puede deberse a que los criterios de respuesta clínica aplicados fueron más rigurosos que los criterios de respuesta definida según la trayectoria del puntaje de la HAM-D. Los pacientes que presentaron una trayectoria de respuesta podrían alcanzar la respuesta clínica a más largo plazo.



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

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la imposibilidad de evaluar la causa de la respuesta inadecuada a los antidepresivos. Tampoco se evaluó la existencia de un trastorno bipolar latente u otras entidades comórbidas. La duración del estudio fue breve, con lo cual no fue posible evaluar la evolución a largo plazo de los pacientes no respondedores. La identificación de los factores que predicen la trayectoria de respuesta al tratamiento antidepresivo puede favorecer la personalización del tratamiento. Desafortunadamente, hasta el momento no existe información de utilidad al respecto. Es necesario contar con estudios adicionales con el fin de valorar el papel de los análisis de la trayectoria de respuesta en el contexto de la personalización del tratamiento antidepresivo.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127323

7 - Cumplimiento del Tratamiento Antidepresivo: Disminución del Riesgo de Infarto de Miocardio y Mortalidad en Pacientes Depresivos

Scherrer J, Garfield L, True W

St. Louis Veterans Affairs Medical Center, San Luis, EE.UU.

[Antidepressant Drug Compliance: Reduced Risk of MI and Mortality in Depressed Patients]

American Journal of Medicine 124(4):318-324, Abr 2011

La administración de antidepresivos a pacientes durante un periodo igual o mayor de 12 semanas se asocia con una disminución del riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad independientemente el tipo de droga empleada.

Existe una asociación entre la depresión y el aumento del riesgo coronario. A su vez, la enfermedad coronaria se asocia con la morbimortalidad de origen cardíaco. Los resultados obtenidos en estudios clínicos no permiten indicar que el tratamiento antidepresivo se asocia con una disminución de dicha morbimortalidad. De hecho, se halló que los antidepresivos tricíclicos (ATC) aumentan el riesgo de eventos adversos cardiovasculares, en tanto que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son neutrales o disminuyen el riesgo de infarto de miocardio. En cuanto a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), se informó que la venlafaxina disminuye el riesgo de muerte súbita. No obstante, los riesgos cardiovasculares potenciales asociados con su empleo no se conocen en profundidad. Tampoco existe información suficiente sobre los efectos de la farmacoterapia con diferentes clases de antidepresivos sobre el riesgo cardiovascular.

El presente estudio retrospectivo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si el tratamiento antidepresivo modifica el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y de mortalidad sin importar la causa. Se prestó atención al efecto del tratamiento, de la droga y de la conformidad del paciente. Asimismo, se tuvo en cuenta la presencia de factores de riesgo cardiovascular, de comorbilidades psiquiátricas y de marcadores de gravedad de la depresión y la utilización de los servicios de salud.

Pacientes y métodos

La información empleada correspondió a casos de depresión en pacientes de 25 a 80 años atendidos en el US

Department of Veterans Affairs (VA) que no presentaban enfermedad coronaria o cerebrovascular. El 78.7% de los pacientes recibían tratamiento antidepresivo de acuerdo con las recomendaciones del VA, el 8.4% no recibían antidepresivos y el 12.9% habían sido tratados con antidepresivos durante 1 a 11 semanas. Se consideró que un paciente había recibido tratamiento ante la administración de un determinado antidepresivo durante un lapso mayor o igual a 12 semanas continuas.

La aparición de IAM se definió de acuerdo con los criterios incluidos en la Clasificación Internacional de las Enfermedades, novena revisión, modificación clínica (CIE-9-MC). Los fallecimientos que tuvieron lugar entre el 1 de octubre de 2000 y el 30 de septiembre de 2007 fueron identificados mediante el VA *Vital Status File*. A la hora de analizar la información se tuvieron en cuenta cuadros incluidos en la CIE-9-CM que constituían factores de riesgo coronario conocidos, como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, obesidad y abuso o dependencia de alcohol y nicotina. Los factores sociodemográficos considerados incluyeron el año de nacimiento, el origen étnico, el sexo, el estado civil y la cobertura médica.

Las variables de interés vinculadas con la detección sistemática de enfermedades cardíacas fueron los resultados del electrocardiograma, la prueba de estrés y el ecocardiograma. También se tuvo en cuenta la realización de procedimientos como el cateterismo, la colocación de endoprótesis vascular y la angioplastia, el tratamiento hipolipemiente y vasodilatador y la gravedad de la depresión. Por último, los autores evaluaron la presencia de trastorno por estrés postraumático (TEPT), trastorno de ansiedad no especificado y trastorno de pánico, dada su asociación significativa con el IAM.

Resultados

Los pacientes tenían una media de 51.5 años y eran en su mayoría de sexo masculino, origen caucásico y solteros. La aparición de un IAM durante el período de seguimiento se asoció con una edad significativamente mayor, origen caucásico, sexo masculino, diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia y obesidad, en comparación con la ausencia de IAM. Asimismo, el IAM se asoció con una frecuencia inferior de detección sistemática de cardiopatías, con una frecuencia mayor de procedimientos cardíacos, de prescripción de vasodilatadores e hipolipemiantes y de utilización de los servicios de salud. En cambio, los pacientes que presentaron un IAM durante el seguimiento tuvieron una probabilidad menor de recibir el diagnóstico de dependencia de drogas o alcohol y de ser tratados con antidepresivos. Los antidepresivos más empleados fueron los ISRS, seguidos por los IRNS y los ATC, entre otros agentes.

La probabilidad de tratamiento antidepresivo aumentó en pacientes de origen caucásico, casados y que presentaban factores de riesgo cardiovascular. Esto también se observó en pacientes que fueron evaluados y recibieron intervenciones cardiovasculares, en pacientes con trastornos de ansiedad, depresión, internados y con un nivel elevado de utilización de servicios de salud. El riesgo de IAM expresado como *hazard ratio* entre los pacientes tratados con ISRS, IRNS, ATC y otros antidepresivos fue 0.48, 0.35, 0.39 y 0.41, respectivamente. Todos los factores de riesgo cardiovascular se asociaron en forma significativa con el aumento de la incidencia de IAM. Lo mismo se verificó para la dependencia de sustancias, excepto entre los pacientes tratados con ATC.

La incidencia de IAM fue significativamente superior ante la detección sistemática de enfermedad cardiovascular

sin importar el antidepresivo administrado. En cambio, las intervenciones cardiovasculares no se asociaron con la incidencia de IAM. Mientras que la prescripción de vasodilatadores tuvo relación con la incidencia de IAM, la prescripción de hipolipemiantes solo se asoció con un aumento de dicho riesgo en pacientes tratados con ISRS o con otros antidepresivos. Se halló una asociación significativa entre la utilización de servicios de salud y el aumento de la incidencia de IAM. Por el contrario, no existió asociación alguna entre los indicadores de gravedad de la depresión y el riesgo de IAM.

El riesgo de mortalidad por cualquier causa disminuyó ante el tratamiento con antidepresivos. Los factores de riesgo cardiovascular asociados con un aumento de la mortalidad fueron la diabetes, la hipertensión y la dependencia de nicotina y otras sustancias. La hiperlipidemia, la obesidad, la prescripción de hipolipemiantes, la hospitalización vinculada con la depresión, la comorbilidad con el TEPT y la utilización de servicios de salud se asociaron con una disminución de la mortalidad. En cambio, el riesgo de mortalidad aumentó significativamente en pacientes tratados con vasodilatadores. Por último, la administración de antidepresivos durante 12 semanas disminuyó el riesgo de IAM.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con depresión tratados con antidepresivos en forma continua durante 12 semanas o más logran una disminución del riesgo de IAM y de mortalidad por cualquier causa en comparación con los pacientes que reciben dicho tratamiento durante menos tiempo. Además de disminuir el riesgo general de IAM, el tratamiento permitiría reducir el riesgo de IAM inherente a la depresión. Los mecanismos de disminución del riesgo de IAM y de mortalidad son desconocidos. Se plantea la importancia de la disminución del nivel de depresión, el efecto directo de las drogas y el efecto del cumplimiento terapéutico. En este último caso, el cumplimiento del tratamiento antidepresivo favorecería el cumplimiento de otras pautas de comportamiento saludable.

Los efectos protectores de los ISRS se vincularían con su acción sobre la agregación plaquetaria. En cuanto al tratamiento con IRNS y otros antidepresivos, los autores sugieren que no aumenta el riesgo de IAM y mortalidad. Sin embargo, debe considerarse que los hombres mayores tratados con antidepresivos pueden tener un aumento del riesgo de mortalidad y que el tratamiento antidepresivo puede aumentar la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los resultados obtenidos en el presente estudio se limitarían a la población de individuos jóvenes sin enfermedad cardiovascular.

Según los resultados de estudios anteriores, el tratamiento con ATC supone un riesgo de eventos adversos, cardiotoxicidad y arritmias. En cambio, en el presente estudio el tratamiento con ATC se asoció con una disminución del riesgo de IAM. Este resultado se relacionaría con la mejoría del cuadro depresivo o el cumplimiento terapéutico, entre otros factores.

Los resultados obtenidos no pueden generalizarse a los casos de depresión no diagnosticada. La interpretación de los resultados puede verse limitada por la clasificación inadecuada de las covariables consideradas. La administración de

antidepresivos a la población incluida en el presente estudio podría haber tenido diferentes motivos, como por ejemplo el tratamiento de los trastornos de ansiedad. No obstante, la exclusión de los trastornos de ansiedad no modificó los resultados. Es decir, los efectos de los antidepresivos fueron observados ante su administración destinada al tratamiento de los pacientes con depresión sola o comórbida con otras entidades. Los autores consideraron que el motivo de prescripción de los antidepresivos no es importante ya que el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del tratamiento sobre la aparición de IAM y la mortalidad.

Conclusión

La administración de antidepresivos durante un período igual o mayor de 12 semanas se asocia con una disminución del riesgo de IAM y mortalidad sin importar el tipo de droga empleada. El cumplimiento de dicho tratamiento podría disminuir el riesgo de IAM y de muerte. Los efectos mencionados se relacionarían con el alivio de la depresión generado por los antidepresivos y con el cumplimiento del tratamiento destinado a la enfermedad cardiovascular favorecido por el cumplimiento del tratamiento antidepresivo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/127247



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

Novedades seleccionadas

8 - Utilidad del Ondansetrón en Pacientes con Dependencia de Alcohol Grave y Determinado Genotipo

Johnson B, Ait-Daoud N, Li M

American Journal of Psychiatry 168(3):265-275, Mar 2011

Un objetivo importante para el ámbito científico y terapéutico es el hallazgo de tratamientos eficaces para disminuir el consumo en pacientes con dependencia de alcohol. Este trastorno tiene consecuencias graves y supone un nivel elevado de morbimortalidad. La gravedad del consumo de alcohol se encuentra modulada por el sistema serotoninérgico. Por lo tanto, las drogas que modifican la función del transportador de serotonina (5-HTT) podrían resultar útiles para disminuir el consumo de alcohol.

El gen *SLC6A4* se encuentra en el cromosoma 17q11.1–q12 y codifica el 5-HTT. Su promotor contiene un polimorfismo funcional que codifica una variante larga (L) con 44 pares de bases adicionales en comparación con la variante corta (S). Dicho polimorfismo fue estudiado debido a su posible asociación con diferentes entidades como el trastorno obsesivo compulsivo. También se observó una asociación entre las variantes del gen 5-HTT y la dependencia de alcohol. Por este motivo se cree que los polimorfismos 5'-HTTLPR pueden afectar las características de los trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con dependencia del alcohol y genotipo LL del 5-HTT presentarían un nivel significativamente menor de recaptación de serotonina y de capacidad de fijación de paroxetina en comparación con los pacientes con genotipo SS. Asimismo, el genotipo LL se asoció con un nivel menor de recaptación y fijación de serotonina en caso de alcoholismo grave. Los hallazgos disponibles permiten indicar la existencia de una interacción gen-entorno donde la expresión del gen 5-HTT es suprimida por el consumo de alcohol. Esto resulta en un agravamiento de dicho consumo.

El polimorfismo de nucleótido único rs1042173 (T/G) es otra variante alélica funcional ubicada en la región 3' no traducida (3'-UTR) del gen 5-HTT que se asoció con la gravedad del consumo de alcohol. En este caso, los pacientes homocigotos para el genotipo TT presentan un consumo de alcohol más grave en comparación con los portadores del alelo G. Además, la presencia del alelo T se asoció con una disminución de la expresión del 5-HTT que, a su vez, se vincularía con una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica intrasináptica y con un aumento de los receptores serotoninérgicos postsinápticos. Otro hallazgo por destacar es la asociación entre el estado hiposerotoninérgico y la urgencia por consumir alcohol en pacientes con genotipo LL del 5'-HTTLPR. En coincidencia, se propuso que el bloqueo de los receptores postsinápticos 5-HTT mediante el empleo de ondansetrón en pacientes alcohólicos con genotipo LL disminuye el consumo en forma significativa.

Los autores del presente estudio propusieron que el ondansetrón tiene un efecto superior para disminuir la gravedad del consumo de alcohol y aumentar la duración de la abstinencia en individuos con dependencia del alcohol que poseen el genotipo LL del 5'-HTTLPR en comparación con los portadores del alelo S. En segundo lugar se propuso que el efecto de la droga sería superior entre los pacientes portadores del genotipo LL del 5'-HTTLPR y del genotipo TT del rs1042173 del 3'-UTR.

Se incluyeron 283 pacientes de una media de 44.7 años con dependencia del alcohol que solicitaban tratamiento y no

presentaban síntomas de abstinencia significativos. La mayoría era de sexo masculino y origen caucásico. La gravedad de la dependencia del alcohol se evaluó mediante el *Alcohol Use Disorders Identification Test*. Se llevó a cabo una distribución aleatoria para administrar tratamiento farmacológico o placebo. A su vez, los pacientes fueron divididos en grupos según el genotipo LL, LS y SS del 5'-HTTLPR. Luego de la distribución aleatoria se analizó la cohorte con el fin de evaluar el genotipo TT, TG o GG del rs1042173.

La evaluación inicial incluyó el registro del consumo de alcohol durante los últimos 90 días, la genotipificación, la valoración del estado de salud y del desempeño psicosocial, entre otros parámetros. Una vez efectuada la distribución aleatoria, los pacientes recibieron ondansetrón 4 µg/kg o placebo. El consumo de alcohol se evaluó en forma semanal. Para valorar la aparición de efectos adversos se aplicó la *Systematic Assessment for Treatment Emergent Events*, en tanto que la abstinencia de alcohol fue evaluada mediante la escala *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol*.

Los pacientes recibieron terapia cognitivo conductual grupal y estandarizada con una frecuencia semanal. El propósito de dicha terapia fue lograr la abstinencia mediante la adquisición de capacidad para dominar situaciones que pudieran desencadenar el consumo de alcohol. Por último, la genotipificación se llevó a cabo mediante la extracción de sangre de cada paciente con el fin de obtener ADN genómico.

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con diferentes genotipos en términos de características demográficas y cumplimiento del estudio. El análisis llevado a cabo permitió apreciar una interacción significativa entre el genotipo 5'-HTTLPR y el tratamiento. La administración de ondansetrón se asoció con un consumo de alcohol significativamente inferior y con un nivel superior de abstinencia entre los pacientes con genotipo LL en comparación con el grupo LS/SS. Dichos resultados fueron significativos a partir de la tercera semana de estudio. Los genotipos rs1042173 y 5'-HTTLPR también interactuaron en forma significativa al considerar la cantidad de alcohol consumido y los días de abstinencia. Concretamente, el genotipo rs1042173 se sumó al efecto del genotipo 5'-HTTLPR al analizar ambos parámetros.

La mayor diferencia en términos de disminución del consumo de alcohol diario y aumento del porcentaje de días de abstinencia tuvo lugar entre los pacientes tratados con ondansetrón que presentaban el genotipo LL/TT en comparación con los pacientes que recibieron placebo. De todos modos, la disminución del consumo de alcohol y el aumento de la cantidad de días de abstinencia fueron significativos en todos los pacientes tratados con ondansetrón que presentaban genotipo LL/TT en comparación con el resto de los pacientes que recibieron la droga. El efecto del ondansetrón también fue mayor entre los pacientes con genotipo LL/TT en comparación con los pacientes con genotipo LL/G. Finalmente, los autores destacaron que la presencia del genotipo TT implicaría un aumento de la respuesta al tratamiento en comparación con la presencia del genotipo LL.

No se observó una diferencia significativa entre los grupos en términos de consumo de drogas. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto al cumplimiento del tratamiento farmacológico, la concentración de alcohol en aire espirado y el resultado de la escala *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol*. El tratamiento no tuvo consecuencias como el fallecimiento o la aparición de

cuadros que pusieran en peligro la vida o el desempeño de los pacientes. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con ondansetrón o placebo en cuanto a la frecuencia de efectos adversos, con excepción de la fatiga, que fue más frecuente en el primer grupo.

De acuerdo con los resultados obtenidos y en coincidencia con lo informado en otros estudios, el ondansetrón es un agente promisorio para el tratamiento de los pacientes con dependencia de alcohol grave que presentan el genotipo LL del 5'-HTTLPR. Debe considerarse que no existe una relación lineal entre el nivel de consumo de alcohol y sus consecuencias sobre la salud. En el presente estudio, la población de hombres con un nivel de consumo de alcohol de alto riesgo presentó una afección grave que incluyó problemas médicos, laborales y legales. Por lo tanto, el tratamiento con ondansetrón de los pacientes con un genotipo LL o LL/TT resultó en una mejoría clínica al disminuir el nivel de consumo.

Otro hallazgo destacable fue el papel de los genotipos LL y LL/GG como predictores significativos del aumento de la cantidad de días de abstinencia ante el tratamiento con ondansetrón. Asimismo, la presencia del genotipo TT del rs1042173 en pacientes con genotipo LL del 5'-HTTLPR resultó en un aumento de la respuesta al tratamiento con ondansetrón. Puede inferirse que el tratamiento con ondansetrón en presencia combinada de los genotipos LL y TT se asocia con un efecto terapéutico significativamente superior en comparación con lo observado en pacientes con el genotipo LL combinado con diferentes frecuencias de los genotipos TT, TG o GG. En coincidencia, el grupo LL/TT tratado con ondansetrón obtuvo los mejores resultados. Los autores sugieren la posibilidad de identificar a los pacientes alcohólicos con probabilidad de respuesta al ondansetrón mediante el análisis del genotipo 5-HTT. Esto se debe a que tanto el genotipo LL como la combinación de los genotipos LL/TT predijeron la respuesta terapéutica.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que la población no fue equilibrada desde el punto de vista étnico. En segundo lugar, el tratamiento con ondansetrón no fue exitoso en todos los casos. En tercer lugar, existirían variantes alternativas del gen 5-HTT que podrían aumentar la respuesta al tratamiento con ondansetrón. Es necesario contar con estudios adicionales efectuados en pacientes con otros polimorfismos genéticos.

La farmacogenética permite crear estrategias para disminuir la gravedad del consumo de alcohol y aumentar el nivel de abstinencia en pacientes alcohólicos que presentan determinados polimorfismos del gen 5-HTT.

 Información adicional en
www.siiisalud.com/dato/resiic.php/122280

9 - Desventajas de la Monoterapia Antidepresiva en Caso de Bipolaridad

Pacchiarotti I, Valenti M, Vieta E

Journal of Affective Disorders 129(1-3):321-326, Mar 2011

Los pacientes con trastorno bipolar (TBP) que cursan episodios depresivos generalmente reciben drogas antidepresivas. Dicha prescripción puede tener lugar como monoterapia ante el desconocimiento de la bipolaridad subyacente, con el consiguiente riesgo de viraje, recaídas, ciclado rápido y suicidio. Dada la influencia del tratamiento sobre el curso del TBP a largo plazo, el objetivo del presente estudio fue evaluar el empleo de antidepresivos como monoterapia o en combinación con un estabilizador del estado

de ánimo en pacientes bipolares que cursan un episodio depresivo.

Se incluyeron pacientes que reunían los criterios para el diagnóstico de TBP tipo I o tipo II. Todos presentaban un episodio de depresión mayor y habían recibido su primer tratamiento con antidepresivos solos o combinados con otros agentes. Los pacientes y sus familiares fueron entrevistados con el fin de obtener información clínica y demográfica. Se prestó especial atención a la presencia de ciclado rápido y patrón estacional, al desempeño social y laboral y a la existencia de eventos vitales vinculados con el inicio de la enfermedad.

El diagnóstico fue confirmado mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I* (SCID-I) y la *SCID Axis II* (SCID-II). La información clínica, sociodemográfica y vinculada con el tratamiento farmacológico se recabó mediante una entrevista estructurada. También se aplicaron la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS17) y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Los indicadores de curso y evolución considerados en el presente estudio fueron la respuesta, la remisión, la recuperación, la depresión subclínica, las recaídas y recurrencias y el viraje del estado de ánimo vinculado con el tratamiento.

La polaridad se consideró predominantemente depresiva en presencia de trastorno depresivo mayor según el DSM-IV en al menos dos tercios de los episodios que habían sufrido los pacientes en el pasado. La tendencia suicida se valoró según la presencia de intentos de ideación suicida. Los parámetros principales de evaluación fueron aquellos vinculados con el suicidio y el viraje del estado anímico.

Se incluyeron 95 pacientes con TBP I o TBP II que fueron evaluados durante un período de seguimiento de 10.3 años. El 64.2% había recibido antidepresivos por primera vez como monoterapia (AM), en tanto que el 35.8% lo había recibido en combinación con un estabilizador del estado de ánimo (AC). La cantidad promedio de antidepresivos administrados durante el curso de la enfermedad fue 3.7. No se observaron diferencias entre ambos grupos en términos de educación, trabajo y autonomía.

El grupo AM presentó una cantidad significativamente superior de intentos de suicidio en comparación con el grupo AC ($p = 0.001$). También se observó que los integrantes del grupo AC recibieron antidepresivos por primera vez en una etapa más tardía en comparación con el otro grupo. Además, la monoterapia antidepresiva se asoció con un diagnóstico correcto más tardío ($p = 0.02$) y, luego de la regresión logística, con una frecuencia superior de intentos de suicidio ($p = 0.005$) y de viraje del estado de ánimo ($p = 0.041$) en comparación con la terapia combinada.

Los resultados obtenidos permiten indicar que el 68.8% de los pacientes bipolares que cursan un episodio depresivo reciben antidepresivos y una proporción elevada de ellos son sometidos a monoterapia antidepresiva durante su primer episodio. Este resultado podría deberse a que los pacientes son considerados unipolares en forma errónea o que a pesar de haber recibido el diagnóstico correcto de bipolaridad no son tratados como bipolares. Otra posibilidad por considerar es el diagnóstico y tratamiento correctos de depresión unipolar y la aparición posterior de TBP.

Los antidepresivos son prescritos en primer o segundo lugar de frecuencia entre las drogas administradas en caso de bipolaridad. Esto se observa sin importar el contexto de tratamiento. Además, en el presente estudio se observó que el tratamiento antidepresivo fue administrado rápidamente y no difirió significativamente entre ambos grupos en términos de duración. El tratamiento combinado fue más frecuente que la monoterapia entre los pacientes con TBP I. Esto se debería a que la detección de los episodios maníacos y la

probabilidad de administración de estabilizadores del estado de ánimo son mayores en caso de TBP I. En coincidencia, la frecuencia de TBP I fue superior entre los pacientes que recibieron tratamiento combinado. Este grupo también recibió un diagnóstico temprano, un tratamiento más adecuado y, en consecuencia, obtuvo mayor protección ante el viraje maníaco y la tendencia suicida.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la inclusión de una cantidad escasa de participantes. Además, sólo se incorporaron pacientes graves con cuadros de difícil tratamiento e índices elevados de intentos de suicidio y viraje vinculado con la administración de antidepresivos. Es necesario contar con estudios adicionales efectuados en una población más numerosa de pacientes.

En caso de TBP II se requiere, en primer lugar, un diagnóstico preciso. De este modo se evitará la prescripción excesiva de antidepresivos. Si bien en algunos casos se sugiere que los antidepresivos son agentes seguros en pacientes bipolares, se recomienda precaución ya que pueden observarse síntomas hipomaniacos. Los autores desaconsejan la monoterapia antidepresiva en caso de TBP. En este sentido se destaca que la ausencia de prescripción oportuna de un estabilizador del estado de ánimo genera oscilaciones del estado de ánimo y aumenta la tendencia suicida ante el tratamiento con antidepresivos. De hecho, ciertos estabilizadores del estado de ánimo son protectores ante el riesgo de suicidio. Es posible afirmar que el TBP II es una entidad grave y compleja y que estos pacientes generalmente no reciben el tratamiento correcto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122284

10 - El Tratamiento Farmacológico de los Adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad no Aumentaría el Riesgo Cardiovascular

Habel L, Cooper W, Selby J y colaboradores

JAMA 306(24):2673-2683, Dic 2011

El empleo de drogas para el tratamiento de los pacientes adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es creciente, posiblemente debido al aumento de la frecuencia de identificación de la entidad. En general, los adultos con TDAH reciben estimulantes como el metilfenidato y las anfetaminas o agentes no estimulantes como la atomoxetina. De acuerdo con la información disponible, dichas drogas aumentan la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, lo cual permite suponer un aumento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco y accidente cerebrovascular. La información aportada por el FDA Adverse Event Reporting System indica que el paro cardíaco, el infarto de miocardio y la muerte súbita de origen desconocido se encuentran entre los 50 eventos adversos más frecuentes asociados con la administración de anfetaminas y metilfenidato. De todos modos, hasta el momento no se cuenta con estudios que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto.

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes de 25 a 64 años con el objetivo de evaluar si el tratamiento con drogas empleadas en caso de TDAH se asocia con un aumento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco o accidente cerebrovascular.

El estudio se llevó a cabo mediante el empleo de información recabada por diferentes entidades desde 1986-2002 hasta 2005. La mortalidad de la población se

evaluó mediante el *National Death Index*. Por cada período de exposición a una o más drogas se seleccionaron al azar dos períodos de ausencia de exposición correspondientes a individuos no tratados con las drogas al inicio del estudio y con características similares en comparación con los pacientes expuestos al tratamiento en términos de sexo y edad.

El empleo de las drogas se evaluó de acuerdo con las prescripciones registradas. Los agentes prescritos fueron los estimulantes metilfenidato, anfetaminas y pemolina, y el inhibidor de la recaptación de noradrenalina atomoxetina. El tratamiento se definió como actual, indeterminado, anterior, remoto, o no usuarios, según el momento de administración de las drogas. El tratamiento actual se clasificó según las drogas empleadas y la duración y fue considerado como la exposición más relevante a las drogas. El riesgo asociado con la exposición a las drogas durante dicho período se comparó con el riesgo correspondiente a la ausencia de tratamiento.

Los parámetros por evaluar se definieron de acuerdo con la información incluida en los registros médicos y las solicitudes de atención. En caso potencial de muerte súbita de origen cardíaco, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio se solicitaron los registros médicos de cada paciente. En ausencia de registros adecuados de información se aplicaron los criterios incluidos en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9/10). La cantidad de casos de muerte súbita de origen cardíaco confirmados según los criterios CIE o la información clínica fue 157 y 139, respectivamente. En cuanto al accidente cerebrovascular, la cantidad de casos fue 124 y 451, respectivamente.

Los autores construyeron un puntaje de riesgo cardiovascular (CRS, del inglés *cardiovascular risk score*) con el fin de considerar las diferencias potenciales de riesgo de enfermedad cardiovascular entre los individuos expuestos y no expuestos a las drogas. Dicho puntaje tuvo en cuenta los diagnósticos, las drogas prescritas, el estado de salud mental, el empleo de psicofármacos y la utilización de los servicios de salud por parte de los pacientes. La realización de un análisis de regresión logística multivariado permitió valorar la asociación entre los factores potenciales de confusión y el empleo de drogas para el tratamiento del TDAH.

Se incluyeron 443 198 adultos, 150 359 de los cuales recibían drogas para el tratamiento de TDAH al inicio del estudio. La frecuencia de tratamiento con metilfenidato, anfetaminas, atomoxetina y pemolina fue 45%, 44%, 8% y 3%, respectivamente. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares fue baja y similar o algo superior entre los pacientes que recibían drogas para el tratamiento del TDAH y aquellos que no las recibían. La frecuencia de TDAH y de otras entidades psiquiátricas fue mayor entre los pacientes tratados con dichos fármacos.

Se registraron 1 357, 296 y 575 casos de infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco y accidente cerebrovascular durante el período de seguimiento, respectivamente. El empleo actual de drogas para el tratamiento del TDAH tuvo lugar durante 107 322 personas-años, en tanto que la incidencia de infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco y accidente cerebrovascular fue de 1.34, 0.30 y 0.56, cada 1 000 personas-años, respectivamente. La consideración de la edad, el sexo y año de ingreso en la cohorte, entre otras variables, arrojó índices de frecuencia de infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco o accidente cerebrovascular de 0.97



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

para los pacientes que recibían drogas para el tratamiento del TDAH en comparación con aquellos que no las recibían. Al tener en cuenta el CRS, dicho resultado fue moderadamente inferior. No se hallaron diferencias al considerar las medicaciones administradas, los diferentes parámetros de evaluación y el origen isquémico o hemorrágico del accidente cerebrovascular.

El índice de frecuencia de eventos cardiovasculares graves entre los pacientes que recibían tratamiento farmacológico para el TDAH no difirió entre el período actual de consumo y el seguimiento durante el año posterior a la interrupción del tratamiento. Dicho índice se correspondió con una diferencia absoluta de riesgo de eventos cardiovasculares de 0.17 y 0.68 por cada 1 000 personas-años, para los pacientes de 25-44 o de 45-64 años, respectivamente. La cohorte que recibió fármacos para el tratamiento del TDAH por primera vez presentó una prevalencia similar o algo superior de enfermedades cardiovasculares en comparación con la cohorte de pacientes que no recibían dicho tratamiento. La frecuencia de enfermedades psiquiátricas, incluido el TDAH, fue mayor en la cohorte de pacientes tratados con psicofármacos. El índice de frecuencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ambos eventos hallado al comparar a los pacientes que recibían tratamiento actual frente a los que tenían antecedentes de dicho tratamiento fue 1. Entre los pacientes tratados con metilfenidato, dicho índice fue algo superior. Concretamente, los valores hallados fueron 1.26 al considerar el infarto de miocardio, 1.44 respecto del accidente cerebrovascular y 1.2 para ambas variables combinadas. No se detectó un patrón de aumento del riesgo asociado con el aumento de la duración del tratamiento. No obstante, el índice de frecuencia correspondiente a los pacientes que recibían tratamiento farmacológico en la actualidad en comparación con los que lo habían recibido en algún momento fue 1.02. Los autores concluyeron que existirían 0.19 y 0.77 evento adicional cada 1 000 personas-años entre los pacientes tratados con psicofármacos de 25-44 y 45-64 años de edad, respectivamente.

La consideración de factores como la obesidad, el tabaquismo y el antecedente familiar de accidente cerebrovascular tuvo una asociación leve o nula con el empleo de drogas para el tratamiento del TDAH. No obstante, los pacientes que recibieron dicho tratamiento presentaron una probabilidad mayor de tener un nivel educativo superior y una probabilidad menor de ser de origen afroamericano o hispano en comparación con los pacientes que no recibían tratamiento farmacológico.

Los resultados obtenidos no permiten indicar una asociación entre el tratamiento farmacológico del TDAH y el aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita de origen cardíaco. Tampoco se obtuvo información que indique una asociación entre el aumento de dicho riesgo y la administración de alguna droga específica o la duración del tratamiento. Los resultados no se relacionaron con el antecedente de accidente cerebrovascular o de enfermedades psiquiátricas diferentes del TDAH y no difirieron según la edad de los pacientes.

La información disponible sobre la seguridad cardiovascular de las drogas empleadas para el tratamiento de los pacientes con TDAH es limitada. Esto se relaciona principalmente con la inclusión de pocos participantes en cada estudio. La información de farmacovigilancia obtenida mediante el *Adverse Event Reporting System* y el *National Electronic*

Injury Surveillance System indicó un probable aumento del riesgo de eventos cardiovasculares graves. No obstante, dicha información puede no ser fidedigna.

Los resultados obtenidos coincidieron con lo hallado en otro estudio realizado con pacientes más jóvenes con TDAH. En cuanto a la información obtenida en trabajos realizados en adultos con TDAH, se halló un riesgo triple de isquemia transitoria y una disminución de la frecuencia de accidentes cerebrovasculares ante el tratamiento farmacológico. En otro estudio realizado con niños, adolescentes y adultos jóvenes no se informó un aumento de la frecuencia de muerte súbita de origen cardíaco asociado con la administración de fármacos para el tratamiento de los pacientes con TDAH.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacan que la prescripción de una droga puede no reflejar el tratamiento real con ella. Además, no se obtuvo información sobre la dosis de los fármacos y la evaluación del cumplimiento del tratamiento fue limitada. No se incluyeron pacientes mayores de 64 años, lo cual obstaculiza la generalización de los resultados. Otro aspecto por destacar es la imprecisión del diagnóstico de TDAH incluido en las bases de datos consultadas. Por último, si bien en el análisis realizado se tuvieron en cuenta numerosos factores de riesgo, la consideración de las enfermedades psiquiátricas fue limitada.

El tratamiento farmacológico de los pacientes adultos con TDAH no se asocia con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares graves. No obstante, no es posible descartar un aumento moderado de dicho riesgo debido a las limitaciones del presente estudio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128218

11 - La Duloxetina Puede Mejorar el Funcionamiento de los Pacientes Depresivos

Sagman D, McIntosh D, Raskin J

International Journal of Clinical Practice 65(1):73-81, Ene 2011

El objetivo del tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) es alcanzar la remisión completa y restablecer su funcionamiento normal. Las drogas de primera línea para llevar a cabo dicho tratamiento son los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). Desafortunadamente, hasta el 35% de los pacientes no responden en forma adecuada y sólo un tercio logra la remisión clínica. En ausencia de remisión existe un riesgo elevado de cronicidad y alteración de la calidad de vida.

En la práctica clínica es frecuente el reemplazo de un antidepresivo por otro con el fin de mejorar la respuesta terapéutica de los pacientes con TDM. No obstante, la información sobre la eficacia y tolerabilidad de dicha estrategia es limitada. Sería de utilidad conocer atributos de respuesta que permitan identificar a los pacientes que obtendrán beneficios ante el reemplazo de un antidepresivo por otro. Según los resultados de un estudio realizado en pacientes con TDM, la administración del IRNS duloxetina en reemplazo de un ISRS ante la falta de respuesta adecuada a este último permite lograr una mejoría sintomática significativa. Dicha mejoría tuvo lugar sin importar el esquema de titulación aplicado y se acompañó por la disminución de los síntomas físicos dolorosos asociados con la depresión.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de



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

evaluar los atributos de respuesta en pacientes con TDM que presentan dolor moderado y reciben duloxetina debido a la falta de respuesta adecuada a otro antidepresivo. En primer lugar se evaluó el cambio relativo del nivel de interferencia del dolor al considerar el cambio de la alteración del estado de ánimo. Ambos parámetros fueron valorados mediante la aplicación del *Brief Pain Inventory – Modified Short Form* (BPI-SF) y la subescala de Maier de la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD17), respectivamente. Los autores propusieron que la duloxetina brindaría más beneficios en términos de interferencia del dolor en aquellos pacientes que presentan mejoras del puntaje de la subescala de Maier al inicio del tratamiento en comparación con aquellos que no logran una mejora notoria de dicho puntaje. Este efecto se vincularía con el mecanismo de acción dual relativamente equilibrado de la droga.

El estudio fue multicéntrico y abierto y se llevó a cabo en pacientes adultos ambulatorios con TDM. Antes de iniciarlo, los pacientes habían recibido un ISRS o un IRNS durante 4 semanas como mínimo. Sólo se incluyeron aquellos que obtuvieron un puntaje mayor o igual a 15, 3 y 3 ante la aplicación de la HAMD17, la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) y el componente de interferencia del BPI-SF, respectivamente. El tratamiento consistió en el empleo de duloxetina por vía oral debido a la ausencia de respuesta al tratamiento con un ISRS u otro IRNS. La dosis de duloxetina fue 60 mg/día desde el comienzo del tratamiento y su administración tuvo lugar en forma directa, sin mediar un período de interrupción de la droga empleada con anterioridad, con excepción de la fluoxetina, que se interrumpió por un mínimo de 28 días. Los pacientes recibieron 60 mg/día de duloxetina en forma abierta durante 4 semanas de tratamiento agudo, seguidas por un período de continuación de igual duración. En ausencia de respuesta al tratamiento agudo, la dosis de duloxetina se aumentó hasta 120 mg/día. La respuesta al tratamiento se definió ante la disminución mayor o igual al 50% del puntaje de la subescala de Maier de la HAMD17.

El objetivo principal del estudio fue comparar el cambio medio del puntaje del BPI-SF correspondiente a la interferencia del dolor durante las primeras cuatro semanas entre los pacientes que respondieron o no al tratamiento agudo con duloxetina. También se efectuó dicha comparación al finalizar la semana 8 de tratamiento. En segundo lugar se evaluó el resultado de las escalas HAMD17, *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A), CGI-S, *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) y *Sheehan Disability Scale* (SDS). Otros parámetros de interés fueron la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta y la remisión y sostuvieron dicho efecto hasta el final del estudio. La tolerabilidad del tratamiento se valoró según la aparición de eventos adversos, la interrupción motivada por estos y la modificación de los signos vitales y de los parámetros de laboratorio.

El período inicial de tratamiento agudo fue completado por 206 pacientes, el 55.8% de los cuales respondieron al tratamiento y lo continuaron con 60 mg/día de duloxetina. En cambio, el 44.2% de los pacientes no respondieron inicialmente y recibieron 120 mg/día de duloxetina durante 4 semanas más de estudio. El 92.2% y 89% de los pacientes que respondieron o no al tratamiento agudo completaron las 8 semanas de estudio.

El 75.2% de los participantes era de sexo femenino. La media de edad fue de 44.9 años y el lugar de residencia más frecuente fue Canadá. El 74.4% de los pacientes había recibido tratamiento anterior con ISRS, principalmente paroxetina. El IRNS prescrito más frecuentemente antes de

la administración de duloxetina fue la venlafaxina. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes que respondieron y que no respondieron en cuanto a las características evaluadas al inicio del estudio.

El grupo de pacientes que respondieron presentó una disminución promedio superior del puntaje del BPI-SF correspondiente a la interferencia en comparación con el grupo de los que no lo hicieron, con una diferencia entre ambos grupos de 0.68 al finalizar la semana 8. La disminución del puntaje total y de la subescala de Maier de la HAMD17 también fue mayor entre los respondedores, al igual que la disminución del puntaje de la HAM-A. No se halló relación alguna entre el país de residencia o el tratamiento administrado previamente y la disminución del puntaje de las escalas mencionadas.

El cuadro clínico inicial fue generalmente moderado y se verificó una mejoría de la gravedad de la enfermedad durante las 8 semanas de estudio. Dicha mejoría fue superior entre los pacientes que respondieron al tratamiento agudo o al finalizar el estudio y se vio reflejada en el puntaje del PGI-I. Además, todos los grupos presentaron mejoras del puntaje de la SDS desde el inicio del estudio. El 93.3% de los pacientes presentaron una mejora mayor o igual al 20% del resultado de la subescala de Maier en la semana 8, en tanto que el 68.7% y 53% de los pacientes alcanzaron la respuesta aguda y la sostenida al considerar el puntaje de la HAMD17, respectivamente. Dos tercios de los pacientes lograron una disminución mayor o igual al 50% del puntaje del BPI-SF correspondiente a la interferencia, en tanto que el 46.4% de los pacientes alcanzaron la remisión en la semana 8 de estudio. La optimización de la dosis de duloxetina entre los pacientes que no respondieron inicialmente al tratamiento permitió lograr la respuesta de acuerdo con el resultado de la subescala de Maier y el puntaje total de la HAMD17 en el 51.3% y 44.7% de los individuos, respectivamente.

El 63.5% de los participantes refirió eventos adversos relacionados con el tratamiento. Los cuadros más frecuentes fueron náuseas, cefaleas, xerostomía, insomnio, somnolencia y fatiga. La interrupción vinculada con dichos cuadros tuvo lugar en 18 pacientes. Los eventos adversos graves registrados fueron el empeoramiento de los síntomas depresivos en un paciente y la dermatitis grave en otro. Ninguno de los individuos había respondido al tratamiento. Por último, no se registraron cambios significativos de los signos vitales ni diferencias significativas al respecto entre los pacientes que respondieron y los que no lo hicieron.

Los síntomas físicos residuales como el dolor son frecuentes en pacientes con TDM y pueden predecir la aparición de recaídas y observarse en ausencia de respuesta adecuada al tratamiento con ISRS o IRNS. De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la respuesta al tratamiento con duloxetina administrada en reemplazo de otro antidepresivo se acompaña por una disminución significativa de la interferencia generada por el dolor físico asociado con el TDM. Dicha disminución no tuvo lugar en ausencia de respuesta al tratamiento. El nivel de mejora del dolor se asoció con el nivel de mejora inicial del estado de ánimo. Además, el alivio del dolor fue rápido. Los autores sugieren que existe una asociación entre la disminución rápida de dicho síntoma y la mejora de los síntomas depresivos.

Se propuso que la duloxetina, al actuar sobre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico, permite mejorar tanto los síntomas emocionales como físicos asociados con la depresión. Asimismo, la duloxetina disminuye los síntomas de ansiedad que acompañan a la depresión. Las ventajas de la duloxetina también se observan en pacientes con trastorno

que la duloxetina tiene un efecto positivo tanto sobre la depresión como sobre el dolor en pacientes con fibromialgia en comorbilidad con TDM.

Los autores llevaron a cabo un análisis con el fin de evaluar si la mejora sintomática observada se relacionó con la gravedad inicial del TDM o del dolor. El análisis del cambio promedio del resultado del BPI no indicó una interacción significativa entre el tratamiento y la gravedad del TDM. Es decir, el efecto analgésico de la duloxetina no difirió según la gravedad de la depresión. La gravedad de la depresión tampoco influyó sobre la obtención de una respuesta analgésica significativa. En cuanto a la respuesta antidepressiva, la interacción entre el tratamiento y el dolor no resultó significativa. Finalmente, el mayor nivel de dolor se asoció con un nivel mayor de respuesta a la duloxetina.

De acuerdo con los resultados obtenidos en caso de fibromialgia en comorbilidad con TDM, el tratamiento con duloxetina se asocia con un efecto analgésico directo y, en menor medida, mediado por la mejora de la depresión. Si bien la mejora del dolor y la respuesta analgésica no se asociaron con una interacción entre el tratamiento y la gravedad de la depresión, los pacientes con depresión más grave presentaron una disminución mayor del dolor. La duloxetina también tuvo un efecto antidepressivo directo superior en comparación con el efecto antidepressivo indirecto mediado por la mejora del dolor. En consecuencia, los autores sugieren que el efecto analgésico de la duloxetina no se debe principalmente a la mejora de los síntomas depresivos y que el efecto antidepressivo de la droga no se vincula principalmente con la mejora del dolor.

Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en otros estudios sobre la asociación entre el nivel de dolor y la depresión en pacientes con fibromialgia. Por ejemplo, se halló que la inducción de depresión en pacientes con fibromialgia aumenta la gravedad de dolor. Esto no se verificó en pacientes con artrosis de rodilla. También se informó que la fibromialgia y el TDM comparten factores de riesgo genéticos, entre otras características. Respecto de la relación entre el dolor y el afecto negativo, se acepta que la experiencia del dolor posee tres dimensiones que guardan cierta relación entre sí y se denominan sensitivo-discriminativa, afectiva-motivacional y cognitiva. La superposición entre las regiones responsables del procesamiento cerebral de las diferentes dimensiones del dolor pudo estudiarse mediante técnicas de neuroimágenes funcionales. Dicha superposición se observa tanto en individuos sanos como en pacientes con dolor crónico. La asociación entre el estado de ánimo y el dolor también se verificó al observar que los familiares de primer grado de los pacientes con fibromialgia presentaban un riesgo mayor de aumento de la sensibilidad al dolor y de TDM en comparación con los familiares de primer grado de los pacientes con artritis reumatoidea.

Los autores destacaron diferentes limitaciones que deben considerarse al analizar los resultados obtenidos. Por ejemplo, la gravedad y la frecuencia de depresión en la población evaluada pueden no coincidir con lo observado en la práctica clínica en pacientes con fibromialgia, lo cual limita la generalización de los resultados. Además, la mayoría de los pacientes fueron de sexo femenino y origen caucásico. En el análisis llevado a cabo se asumió una relación causal entre el dolor y el estado de ánimo y no se consideraron factores como la ansiedad o el sueño que podrían haber influido sobre el efecto de la duloxetina. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan esclarecer dichos aspectos.

La mejora del dolor y del estado de ánimo observada en pacientes con fibromialgia en comorbilidad con TDM

tratados con duloxetina se vincula principalmente con el efecto analgésico y antidepressivo directo de la droga, respectivamente. Dicho efecto directo es mayor en comparación con el efecto indirecto del fármaco. Por último, si bien el efecto analgésico de la duloxetina no difirió según el nivel de depresión, se observó una correlación entre la mayor gravedad del dolor y la respuesta antidepressiva.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/128220

13 - Ventajas de la Continuidad del Tratamiento con Olanzapina

Essock S, Covell N, Lieberman J

American Journal of Psychiatry 163(12):2090-2095, Dic 2006

El reemplazo de una droga por otra es una práctica habitual en el ámbito psiquiátrico y su frecuencia depende de factores relacionados con el profesional y el paciente. Esto se observa en pacientes con diferentes cuadros clínicos, incluida la esquizofrenia. La información obtenida en el estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) permitió evaluar la efectividad de la continuidad del tratamiento antipsicótico o del reemplazo de un fármaco por otro.

En la fase 1 del estudio CATIE, el porcentaje de pacientes asignados aleatoriamente a la monoterapia con olanzapina, risperidona y quetiapina que ya cumplían tratamiento con dichas drogas en el momento de la distribución aleatoria fue 23%, 18% y 5%, respectivamente. Según los resultados obtenidos en esta fase del estudio, el tratamiento con olanzapina o risperidona se asoció con un período más prolongado hasta la interrupción en comparación con el empleo de otros antipsicóticos o la ausencia de tratamiento.

En el presente estudio se comparó el tiempo transcurrido hasta la interrupción entre los pacientes que continuaron el tratamiento con el mismo antipsicótico que recibían al inicio del estudio y aquellos asignados al tratamiento con un antipsicótico diferente. Además, se evaluó la modificación de los índices de interrupción obtenidos en el estudio CATIE con la exclusión de los pacientes que continuaron el tratamiento con el mismo antipsicótico después de la distribución aleatoria.

Los participantes del estudio CATIE tenían entre 18 y 65 años, presentaban esquizofrenia y requerían tratamiento antipsicótico por vía oral. En el presente estudio se evaluaron subgrupos de pacientes incluidos en la fase 1 del estudio CATIE.

En primer lugar se comparó la continuidad del tratamiento antipsicótico frente al reemplazo por otro agente. Con el fin de efectuar dicha comparación se evaluaron las consecuencias de la continuidad del tratamiento con olanzapina o risperidona o del reemplazo de dichas drogas por un antipsicótico diferente. Sólo se consideró el grupo tratado con olanzapina o risperidona debido a que la cantidad de pacientes que lo integraban permitió realizar comparaciones en forma adecuada desde el punto de vista estadístico. Este grupo incluyó un total de 314 pacientes tratados con olanzapina de los cuales el 25% continuó el tratamiento con el mismo antipsicótico y el 75% recibió una droga diferente. El grupo tratado con risperidona estuvo integrado por 321 pacientes. El 19% y 81% de ellos continuaron el mismo tratamiento o recibieron otro antipsicótico, respectivamente. La evaluación llevada a cabo incluyó la consideración del tiempo transcurrido hasta la interrupción sin importar la

causa o debido a la ineficacia del tratamiento, la presencia de intolerabilidad o la decisión del paciente. Los autores también evaluaron las consecuencias de la continuidad de la monoterapia con olanzapina, risperidona o quetiapina en comparación con el efecto de su reemplazo por otro antipsicótico. En este caso el total de pacientes tratados con olanzapina, risperidona y quetiapina fue 319, 271 y 94, respectivamente. Se consideró el tiempo transcurrido hasta la interrupción del tratamiento sin importar la causa. Además, se comparó a los pacientes asignados a continuar el tratamiento con olanzapina frente a los asignados al reemplazo de dicha droga por risperidona, quetiapina, ziprasidona o perfenazina.

El segundo interrogante planteado por los autores fue si se obtendrían los mismos resultados al excluir la información correspondiente a los pacientes a los que se les asignó la continuidad del tratamiento con la misma droga. En este caso se excluyeron 209 participantes, de los cuales 93, 74, 31, 7 y 4 recibían olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y perfenazina, respectivamente.

Los pacientes asignados a continuar el tratamiento con la misma droga que recibían al inicio del estudio presentaron índices de interrupción más bajos en comparación con aquellos que recibieron una droga diferente. También se verificó que tanto la continuidad del tratamiento con el mismo antipsicótico como su reemplazo por olanzapina se asociaron con períodos prolongados hasta la interrupción. Los resultados no difirieron según la medicación que recibían inicialmente los pacientes asignados al cambio de tratamiento y al considerar covariables como el puntaje de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) o la edad. Los resultados tampoco difirieron entre los pacientes que abandonaron el tratamiento debido a falta de eficacia, falta de tolerabilidad o por decisión propia. Al evaluar la interrupción vinculada con la falta de eficacia, los pacientes que continuaron el tratamiento con el mismo antipsicótico presentaron más ventajas en presencia de cuadros clínicos más leves.

El puntaje total de la PANSS mejoró a medida que transcurrió el tiempo. No obstante, el tratamiento con olanzapina generó una mejoría inicial más acentuada en comparación con el tratamiento con risperidona. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con un nuevo antipsicótico y los que continuaron el esquema inicial. Entre los pacientes tratados con olanzapina se observó una ventaja notoria ante la continuidad del tratamiento en comparación con su inicio como reemplazo de otro antipsicótico. En cambio, los pacientes tratados con risperidona al inicio del estudio no difirieron del resto de los grupos en términos de tiempo transcurrido hasta la interrupción. Los pacientes que recibían tratamiento con quetiapina y lo continuaron luego de la distribución aleatoria lo interrumpieron más rápidamente en comparación con los que fueron asignados al tratamiento con olanzapina o risperidona.

La exclusión de los pacientes que continuaron el tratamiento con el mismo antipsicótico modificó los resultados. Concretamente, el índice de interrupción y el tiempo medio transcurrido hasta la suspensión entre los pacientes asignados al tratamiento con olanzapina fue 68% y 7.7 meses, respectivamente. Los resultados respectivos para los pacientes asignados al tratamiento con perfenazina, risperidona, quetiapina y ziprasidona fueron 75% y 5.6 meses, 76% y 4.7 meses, 82% y 4.7 meses y 80% y 3.5 meses. La omisión de la información correspondiente a los pacientes que no cambiaron de antipsicótico generó una disminución del 10% del poder de comparación entre la olanzapina y otras drogas ya que el grupo de pacientes tratados con olanzapina fue el más numeroso.

Los autores destacan que la omisión de la información

disminuyó el valor estadístico de los resultados originales.

El cambio de medicación en pacientes esquizofrénicos tiene el objetivo de lograr resultados terapéuticos más favorables. De acuerdo con los datos obtenidos en el presente análisis, lograr mejores resultados terapéuticos depende de la droga por reemplazar y del nuevo agente administrado. Al considerar los resultados correspondientes a las drogas incluidas en la fase 1 del estudio CATIE se observaron mejorías moderadas. Los autores consideran que los pacientes que reciben olanzapina deberían continuar dicho tratamiento ya que los beneficios serán mayores en comparación con el reemplazo por otro antipsicótico. Asimismo, los pacientes que recibieron olanzapina o risperidona luego de la distribución aleatoria y que recibían la misma droga al inicio del estudio evolucionaron mejor en comparación con aquellos que recibían un antipsicótico diferente. La exclusión de los pacientes que no cambiaron de antipsicótico luego de la distribución aleatoria arrojó resultados similares pero con un nivel menor de potencia estadística.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con olanzapina luego de la distribución aleatoria presentaron una probabilidad superior de abandonar el tratamiento por cuestiones de tolerabilidad en comparación con los pacientes que recibían la droga desde un principio. Esto también se verificó al comparar los individuos que recibieron olanzapina en reemplazo de otro antipsicótico frente a los que recibieron risperidona desde un principio o luego de la distribución aleatoria.

La evolución más favorable de los pacientes tratados con olanzapina o risperidona en forma continua permite indicar que, a menos que sea necesario el cambio de droga, debería preferirse la optimización de la dosis del antipsicótico en uso. De este modo se intentará maximizar la efectividad del antipsicótico administrado en primer lugar antes de cambiar de medicación y asumir los riesgos de dicho reemplazo. No obstante, tanto los profesionales como los pacientes tienen diferentes niveles de tolerabilidad y pueden aceptar la aparición de determinados efectos adversos con el fin de lograr mejorías clínicas. Debe considerarse que el cambio de medicación puede aumentar la probabilidad de obtener mejorías sintomáticas y de tolerabilidad pero también acarrea un riesgo de desestabilización clínica si el paciente estaba compensado.

La información obtenida en el estudio CATIE permite indicar que el cambio de antipsicótico tiene probabilidades más significativas de éxito ante la administración de clozapina en comparación con la administración de quetiapina o risperidona. En cambio, no se observó dicha diferencia al comparar la clozapina frente a la olanzapina. La exclusión de los pacientes que recibieron clozapina y la consideración de aquellos que interrumpieron el tratamiento por cuestiones de eficacia indican la superioridad de la olanzapina en comparación con la quetiapina y la ziprasidona y de la risperidona en comparación con la quetiapina.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la naturaleza exploratoria del análisis *post hoc*, con lo cual los resultados deben considerarse preliminares. Además, la cantidad de pacientes sólo fue adecuada entre los grupos tratados con olanzapina y risperidona. Es posible que las dosis administradas hayan favorecido la eficacia de determinadas drogas en comparación con otras. Finalmente, los autores indican que la posibilidad de sesgos a la hora de estimar la respuesta al tratamiento existe aun al efectuar estudios clínicos aleatorizados debido a las diferencias de nivel de exposición a las drogas observadas entre los participantes. La asignación aleatoria del tratamiento no es una estrategia suficiente para asegurar la ausencia de dicho sesgo.

A la hora de comparar la efectividad de diferentes drogas antipsicóticas debe evaluarse si su administración es reciente.

A menos que sea necesario un cambio de medicación antipsicótica en pacientes esquizofrénicos, se recomienda optimizar el esquema terapéutico actual mediante el ajuste de la dosis o la aplicación de estrategias conductuales o psicosociales. El reemplazo de un antipsicótico por otro debería considerarse en última instancia.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128221

14 - Beneficios Asociados con el Empleo de Comprimidos Bucodispersables de Olanzapina

Montgomery W, Treuer T, Harrison G y colaboradores

Patient Preference and Adherence 12(6):109-125, 2012

El empleo de olanzapina tiene lugar en pacientes con diferentes enfermedades, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. La droga es eficaz y bien tolerada y tiene un efecto similar o superior frente a otros antipsicóticos atípicos. Si bien su administración puede generar aumento ponderal, el balance entre los riesgos y los beneficios de la olanzapina es favorable, lo cual coincide con su empleo generalizado. Este fármaco se encuentra disponible en diferentes formulaciones que se adaptan a las necesidades de cada paciente; por ejemplo, existen formulaciones inyectables de acción corta y prolongada, comprimidos recubiertos estándar para administración oral (CREO) y comprimidos de olanzapina bucodispersables (COB). En la mayoría de los estudios sobre la olanzapina se consideran los resultados del tratamiento con CREO.

A la hora de tratar a los pacientes con cuadros agudos de agresividad o agitación se recomienda preferir la vía oral ante la vía intramuscular. Esta práctica resulta poco invasiva y favorece la alianza con el paciente y, en consecuencia, el cumplimiento posterior del tratamiento. Los COB brindan los beneficios de las formulaciones líquidas sin necesidad de emplear la vía inyectable y pueden emplearse en lugar de las formulaciones de depósito cuando existen problemas de cumplimiento terapéutico. Además, se informó que los pacientes con cuadros más graves prefieren los COB en lugar de los CREO.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características y la utilidad clínica de los COB. Con este fin se seleccionaron estudios de la base de datos PubMed y se contó con información aún no publicada obtenida en estudios patrocinados por un laboratorio.

Los COB se disuelven en segundos en la saliva humana sin necesidad de consumir líquidos y existen en formulaciones de 5, 10, 15 y 20 mg. Estos comprimidos permiten la absorción pregástrica de la olanzapina, con lo cual aumenta su biodisponibilidad en comparación con lo observado ante el empleo de formulaciones estándar. Según se informó, el empleo de COB se asocia con un inicio más rápido de acción en comparación con las formulaciones estándar. No obstante, también se halló que ambas formulaciones son bioequivalentes y generan el máximo plasmático en el mismo momento. Tampoco se verificaron diferencias significativas entre ambas formulaciones en términos de índice de absorción. En comparación con formulaciones genéricas de desintegración oral, los comprimidos elaborados por el laboratorio patrocinante liberan la droga en forma más rápida. Esta diferencia, entre otras, influye sobre la sensación y el gusto asociados con el empleo de la droga y sobre el cumplimiento del tratamiento.

En general, los estudios sobre la eficacia/efectividad de los COB se llevaron a cabo en pacientes con trastornos del

espectro esquizofrénico. Las herramientas de evaluación empleadas incluyeron la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) y la Escala de Impresión Global Clínica.

Los resultados obtenidos en estudios de grupo único permitieron observar una mejoría sintomática significativa asociada con el tratamiento con COB luego de una semana de administración. Los beneficios significativos del tratamiento fueron observados en pacientes con antecedentes de incumplimiento terapéutico. Además, los pacientes refirieron satisfacción con el tratamiento. Otros autores informaron que el empleo de COB en caso de agitación asociada con diferentes enfermedades genera una mejoría significativa y favorece la colaboración de los pacientes. Según un estudio efectuado por Hori y col. en 2009, los pacientes que cursan un primer episodio de esquizofrenia y reciben COB obtienen mejoría significativa del resultado del componente de excitación de la PANSS desde el tercer día e tratamiento.

Se incluyó la información obtenida en estudios de comparación entre el empleo de COB y el tratamiento con CREO en caso de esquizofrenia. Los resultados de estos estudios indicaron que la administración de COB resulta en la mejoría o en el mantenimiento de los beneficios obtenidos ante el tratamiento con comprimidos estándar. El empleo de COB tendría lugar principalmente en pacientes que no cumplen el tratamiento con comprimidos estándar orales y se consideran difíciles de tratar, pero la efectividad de ambas formulaciones de olanzapina parece similar.

En un estudio realizado en pacientes con agitación psicótica se observó que la eficacia de los COB es similar en comparación con la eficacia de la solución oral de risperidona al ser empleados en forma aguda. Otros autores informaron efectividades similares entre el empleo de COB, olanzapina por vía intramuscular, risperidona en solución oral o haloperidol por vía intramuscular en pacientes psicóticos con cuadros agudos de agitación. No obstante, en este caso, el tratamiento con COB u olanzapina por vía intramuscular tuvo una efectividad superior durante los 90 primeros minutos de administración en comparación con el empleo de haloperidol por vía intramuscular.

En un estudio aleatorizado y a doble ciego de comparación entre el tratamiento con COB o CREO en caso de esquizofrenia no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. También, un estudio de 12 meses de duración evaluó la efectividad del tratamiento con COB frente al empleo de formulaciones estándar. En este caso, los pacientes tenían esquizofrenia o trastorno bipolar. La administración de COB tuvo lugar en pacientes más jóvenes y con cuadros clínicos más graves y menor cumplimiento terapéutico en comparación con el grupo que recibió el tratamiento estándar, entre otras características. Esto permite indicar que la administración de una u otra formulación tiene lugar en pacientes con perfiles clínicos diferentes. El tratamiento con COB resultó en una mejoría significativamente superior en términos de gravedad, funcionamiento y bienestar en comparación con el empleo de comprimidos recubiertos estándar.

El perfil de tolerabilidad de los COB es similar frente al de los comprimidos recubiertos estándar. De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, los eventos adversos asociados con el tratamiento con COB no fueron graves e incluyeron astenia e insomnio. También se informó que al menos un 10% de los pacientes presentó agitación, xerostomía, cefaleas, insomnio, somnolencia y aumento ponderal. Los resultados de un estudio a doble ciego permitieron apreciar una proporción similar de pacientes que presentaron eventos adversos ante la administración de COB o CREO. En cambio, en un estudio prospectivo de

cohortes, la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 6.5% y 2.9% de los pacientes tratados con estándar o COB, respectivamente. En general, los eventos adversos observados fueron leves o moderados. Bitter y col. llevaron a cabo un estudio abierto en 2010 en el cual no se hallaron diferencias significativas entre ambas formulaciones en términos de la proporción de pacientes que experimentó al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento. Es posible que la existencia de diferencias en términos de frecuencia de eventos adversos se deba a las características de los pacientes tratados con cada formulación. El empleo de COB generalmente tiene lugar en pacientes con cuadros clínicos más graves y menor nivel de cumplimiento terapéutico, que pueden requerir dosis mayores de olanzapina y otras drogas y tener mayor tendencia a presentar eventos adversos.

El tratamiento con COB generó una mejora significativa de los síntomas extrapiramidales en pacientes que recibían comprimidos recubiertos estándar. Esta mejora se demostró mediante la Escala de Simpson-Angus. También se observó una disminución no significativa del puntaje de la Escala de Acatisia de Barnes y una reducción de las discinesias tardías evaluadas mediante la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales. Según Hori y col., el tratamiento con COB resulta en la disminución no significativa del puntaje de la Escala de Síntomas Extrapiramidales Inducidos por Medicamentos. Pascual y col., en 2007, tampoco hallaron diferencias significativas entre el empleo de COB o formulaciones estándar ante la aplicación de la *Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale*. Según el ensayo de Czekalla y col., realizado en 2007, la ideación suicida tiende a disminuir en igual medida ante el empleo de COB o CREO de acuerdo con el resultado de la Escala para Depresión de Montgomery Åsberg (MADRS).

La absorción de los COB puede tener lugar antes de que el fármaco llegue al píloro, lo cual modificaría el perfil de aumento ponderal generado por la droga. Según algunos autores, el tratamiento con COB se asocia con un nivel inferior de aumento ponderal en comparación con el tratamiento con CREO. No obstante, la información al respecto es heterogénea y no concluyente. Además, la realización de estudios con metodologías adecuadas no permitió observar diferencias entre ambas formulaciones en términos de perfil metabólico o aumento ponderal. Con el fin de obtener información más fidedigna al respecto, Karagianis y col. llevaron a cabo en 2007 el estudio PLATYPUS. Los resultados obtenidos no indicaron diferencias entre ambas formulaciones en cuanto a los efectos sobre el perfil metabólico y el aumento ponderal. No obstante, la administración de COB se asoció con mayor nivel de cumplimiento terapéutico y, en consecuencia, de exposición a la olanzapina y sus efectos metabólicos. En este caso, el empleo de COB se asoció con un perfil significativamente más favorable de modificación ponderal y disminución del apetito. El índice de aumento de peso disminuyó más significativamente en los pacientes que recibieron COB en reemplazo de los CREO.

De todos modos, existen aspectos metodológicos que limitan la fiabilidad de los resultados. Los autores de la presente revisión concluyen en que es necesario contar con información adicional al respecto y que, de existir una diferencia entre ambas formulaciones, ésta no parece significativa y dependería de la población de pacientes evaluada.

El cumplimiento y el resultado del tratamiento a largo plazo dependen, en gran medida, de la preferencia de los pacientes. La participación del paciente en la elección del tratamiento y la alianza adecuada con el profesional aumentan las probabilidades de cumplimiento al incrementarse la motivación y la conciencia de enfermedad. De acuerdo con los resultados obtenidos por Kinon y col. en 2003, la aceptación

del tratamiento con COB es adecuada ante la aplicación de la Escala de Impresión Global (GIS). Según Bitter y col., en un estudio efectuado en 2010, la preferencia de los pacientes por los COB es significativamente superior en comparación con la preferencia por los CREO. Entre los motivos que mencionaron los pacientes al elegir los COB se incluyó la facilidad de empleo, el sabor y la expectativa de obtener mejoras en términos de efectividad y cambio ponderal.

Los resultados de estudios realizados en pacientes tratados con CREO indicaron ventajas en comparación con otros antipsicóticos en términos de cumplimiento y persistencia del tratamiento. Si bien la olanzapina puede aumentar el peso corporal, su perfil de eficacia es favorable en términos de mejoría sintomática, funcionamiento y riesgo de internación. Es posible que los COB brinden ventajas adicionales vinculadas con la adhesión terapéutica en comparación con los CREO. Por ejemplo, Karagianis y col. hallaron, en 2009, ventajas significativas de cumplimiento terapéutico ante la administración de COB en comparación con el empleo de los CREO. Estos resultados coincidieron con lo hallado en otros estudios.

La asistencia de los pacientes esquizofrénicos o bipolares hospitalizados supone un nivel significativo de trabajo para el personal de enfermería. El laboratorio patrocinante creó la escala Evaluación de la Aceptación del Fármaco por Enfermería (NAMA), que es completada por el personal de enfermería y permite valorar el nivel de aceptación y la actitud de los pacientes hacia el tratamiento farmacológico y la carga de trabajo para el personal. La aplicación de la escala NAMA permitió apreciar una asociación entre el tratamiento con COB y la disminución de la carga de trabajo para el personal de enfermería. También se halló que el empleo de COB disminuye la carga laboral para el personal de enfermería y la necesidad de administrar drogas por vía intramuscular un 64.6% y 65.1%, respectivamente. Otros autores indicaron que los COB permiten disminuir la carga laboral para el personal de enfermería en comparación con otros antipsicóticos y con el empleo de olanzapina formulada en comprimidos recubiertos estándar para administración oral.

Los COB tienen las mismas características que los CREO en términos de farmacocinética, eficacia/efectividad y tolerabilidad; no obstante, brindan ventajas en presencia de trastornos de la deglución, el difícil acceso a formulaciones líquidas, la necesidad de discreción u obtención de efectos inmediatos y los problemas de cumplimiento terapéutico. En general, los profesionales eligen administrar COB en lugar de formulaciones orales recubiertas estándar de olanzapina en presencia de sintomatología grave. Si bien los COB no parecen ejercer ventajas significativas en comparación con los comprimidos recubiertos estándar para administración oral en todos los pacientes en términos de aumento ponderal y trastornos metabólicos, su empleo mejoraría la adhesión al tratamiento.

Los autores concluyen que los COB son una alternativa de utilidad frente a los CREO. El tratamiento con COB puede resultar en una mejora de la evolución a largo plazo y en la disminución del riesgo de recaídas e internación. Otros beneficios de los COB incluyen la disminución de la carga laboral para el personal de enfermería y la preferencia de los pacientes ante su empleo. Lo antedicho permite indicar que los COB son adecuados para la mayoría de los pacientes que requieren tratamiento con olanzapina y resultan especialmente útiles en ausencia de cumplimiento terapéutico o en pacientes con escasa adhesión al tratamiento.

cohortes, la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 6.5% y 2.9% de los pacientes tratados con estándar o COB, respectivamente. En general, los eventos adversos observados fueron leves o moderados. Bitter y col. llevaron a cabo un estudio abierto en 2010 en el cual no se hallaron diferencias significativas entre ambas formulaciones en términos de la proporción de pacientes que experimentó al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento. Es posible que la existencia de diferencias en términos de frecuencia de eventos adversos se deba a las características de los pacientes tratados con cada formulación. El empleo de COB generalmente tiene lugar en pacientes con cuadros clínicos más graves y menor nivel de cumplimiento terapéutico, que pueden requerir dosis mayores de olanzapina y otras drogas y tener mayor tendencia a presentar eventos adversos.

El tratamiento con COB generó una mejora significativa de los síntomas extrapiramidales en pacientes que recibían comprimidos recubiertos estándar. Esta mejora se demostró mediante la Escala de Simpson-Angus. También se observó una disminución no significativa del puntaje de la Escala de Acatisia de Barnes y una reducción de las discinesias tardías evaluadas mediante la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales. Según Hori y col., el tratamiento con COB resulta en la disminución no significativa del puntaje de la Escala de Síntomas Extrapiramidales Inducidos por Medicamentos. Pascual y col., en 2007, tampoco hallaron diferencias significativas entre el empleo de COB o formulaciones estándar ante la aplicación de la *Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale*. Según el ensayo de Czekalla y col., realizado en 2007, la ideación suicida tiende a disminuir en igual medida ante el empleo de COB o CREO de acuerdo con el resultado de la Escala para Depresión de Montgomery Asberg (MADRS).

La absorción de los COB puede tener lugar antes de que el fármaco llegue al píloro, lo cual modificaría el perfil de aumento ponderal generado por la droga. Según algunos autores, el tratamiento con COB se asocia con un nivel inferior de aumento ponderal en comparación con el tratamiento con CREO. No obstante, la información al respecto es heterogénea y no concluyente. Además, la realización de estudios con metodologías adecuadas no permitió observar diferencias entre ambas formulaciones en términos de perfil metabólico o aumento ponderal. Con el fin de obtener información más fidedigna al respecto, Karagianis y col. llevaron a cabo en 2007 el estudio PLATYPUS. Los resultados obtenidos no indicaron diferencias entre ambas formulaciones en cuanto a los efectos sobre el perfil metabólico y el aumento ponderal. No obstante, la administración de COB se asoció con mayor nivel de cumplimiento terapéutico y, en consecuencia, de exposición a la olanzapina y sus efectos metabólicos. En este caso, el empleo de COB se asoció con un perfil significativamente más favorable de modificación ponderal y disminución del apetito. El índice de aumento de peso disminuyó más significativamente en los pacientes que recibieron COB en reemplazo de los CREO.

De todos modos, existen aspectos metodológicos que limitan la fiabilidad de los resultados. Los autores de la presente revisión concluyen en que es necesario contar con información adicional al respecto y que, de existir una diferencia entre ambas formulaciones, ésta no parece significativa y dependería de la población de pacientes evaluada.

El cumplimiento y el resultado del tratamiento a largo plazo dependen, en gran medida, de la preferencia de los pacientes. La participación del paciente en la elección del tratamiento y la alianza adecuada con el profesional aumentan las probabilidades de cumplimiento al incrementarse la motivación y la conciencia de enfermedad. De acuerdo con los resultados obtenidos por Kinon y col. en 2003, la aceptación

del tratamiento con COB es adecuada ante la aplicación de la Escala de Impresión Global (GIS). Según Bitter y col., en un estudio efectuado en 2010, la preferencia de los pacientes por los COB es significativamente superior en comparación con la preferencia por los CREO. Entre los motivos que mencionaron los pacientes al elegir los COB se incluyó la facilidad de empleo, el sabor y la expectativa de obtener mejoras en términos de efectividad y cambio ponderal.

Los resultados de estudios realizados en pacientes tratados con CREO indicaron ventajas en comparación con otros antipsicóticos en términos de cumplimiento y persistencia del tratamiento. Si bien la olanzapina puede aumentar el peso corporal, su perfil de eficacia es favorable en términos de mejoría sintomática, funcionamiento y riesgo de internación. Es posible que los COB brinden ventajas adicionales vinculadas con la adhesión terapéutica en comparación con los CREO. Por ejemplo, Karagianis y col. hallaron, en 2009, ventajas significativas de cumplimiento terapéutico ante la administración de COB en comparación con el empleo de los CREO. Estos resultados coincidieron con lo hallado en otros estudios.

La asistencia de los pacientes esquizofrénicos o bipolares hospitalizados supone un nivel significativo de trabajo para el personal de enfermería. El laboratorio patrocinante creó la escala Evaluación de la Aceptación del Fármaco por Enfermería (NAMA), que es completada por el personal de enfermería y permite valorar el nivel de aceptación y la actitud de los pacientes hacia el tratamiento farmacológico y la carga de trabajo para el personal. La aplicación de la escala NAMA permitió apreciar una asociación entre el tratamiento con COB y la disminución de la carga de trabajo para el personal de enfermería. También se halló que el empleo de COB disminuye la carga laboral para el personal de enfermería y la necesidad de administrar drogas por vía intramuscular un 64.6% y 65.1%, respectivamente. Otros autores indicaron que los COB permiten disminuir la carga laboral para el personal de enfermería en comparación con otros antipsicóticos y con el empleo de olanzapina formulada en comprimidos recubiertos estándar para administración oral.

Los COB tienen las mismas características que los CREO en términos de farmacocinética, eficacia/efectividad y tolerabilidad; no obstante, brindan ventajas en presencia de trastornos de la deglución, el difícil acceso a formulaciones líquidas, la necesidad de discreción u obtención de efectos inmediatos y los problemas de cumplimiento terapéutico. En general, los profesionales eligen administrar COB en lugar de formulaciones orales recubiertas estándar de olanzapina en presencia de sintomatología grave. Si bien los COB no parecen ejercer ventajas significativas en comparación con los comprimidos recubiertos estándar para administración oral en todos los pacientes en términos de aumento ponderal y trastornos metabólicos, su empleo mejoraría la adhesión al tratamiento.

Los autores concluyen que los COB son una alternativa de utilidad frente a los CREO. El tratamiento con COB puede resultar en una mejora de la evolución a largo plazo y en la disminución del riesgo de recaídas e internación. Otros beneficios de los COB incluyen la disminución de la carga laboral para el personal de enfermería y la preferencia de los pacientes ante su empleo. Lo antedicho permite indicar que los COB son adecuados para la mayoría de los pacientes que requieren tratamiento con olanzapina y resultan especialmente útiles en ausencia de cumplimiento terapéutico o en pacientes con escasa adhesión al tratamiento.

Contacto Directo con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr. lo siguiente:

.....

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

..... Firma Aclaración

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Enfoque de las Causas no Orgánicas...	• Dr. Gösta Alfvén, Karolinska University Hospital, SE-145 01, Norsborg, Suecia
1	Aumento de los Niveles de IL-6...	• Dr. M. Fornaro. Ospedale San Martino, Clinica Psichiatrica Universitaria, Università di Genova, 16100, Génova, Italia
2	Maduración Cortical en Niños...	• Dr. P. Shaw. Child Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, MD 20892, Bethesda, Mariland, EE.UU.
3	Relación entre los Trastornos de la...	• Dr. A. Skodol. Sunbelt Collaborative, 4031 E, Sunrise Dr, Suite 101, Tucson, 85718, Arizona, EE.UU.
4	La Administración Inmediata de Propranolol...	• Dr. H. Cohen. Anxiety and Stress Research Unit, Ministry of Health Mental Health Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, 84170, Beer-Sheva, Israel
5	Trastornos Psicocutáneos en Pediatría...	• Dr. E. Pope. Hospital for Sick Children, University of Toronto, M5G 1X8, Toronto, Ontario, Canadá
6	Trayectorias de Gravedad de la Depresión...	• Dra. R. Gueorguieva. Division of Biostatistics, School of Public Health, Yale University School of Medicine, CT 06520-8034, New Haven, Connecticut, EE.UU.
7	Cumplimiento del Tratamiento...	• Dr. J. F. Scherrer. St. Louis Veterans Affairs Medical Center, Research Service Clinical Research and Epidemiology Workgroup, MO 63103, San Luis, EE.UU.
8	Utilidad del Ondansetrón en Pacientes ...	• Dr. B. Johnson. Department of Psychiatry and Neurobehavioral Sciences, University of Virginia, P.O. Box 800623, Charlottesville, Virginia, EE.UU.
9	Desventajas de la Monoterapia...	• Dr. E. Vieta. University Clinic, Hospital of Barcelona, 08036, Barcelona, España
10	El Tratamiento Farmacológico de los Adultos...	• Dr. L. A. Habel. Kaiser Permanente Northern California, Division of Research, CA 94612, Santa Clara, California, EE.UU.
11	La Duloxetina Puede Mejorar el...	• Dr. D. Sagman. Eli Lilly Canada, Toronto, Canadá
12	Efecto Analgésico y Antidepresivo de la...	• Dr. L. B. Marangeli. Lilly USA, LLC Lilly Corporate Center, IN 46285, Indianápolis, EE.UU.
13	Ventajas de la Continuidad del Tratamiento...	• Dr. S. Ssock. Mount Sinai School of Medicine, NY 10029-6574, Nueva York, EE.UU.
14	Beneficios Asociados con el Empleo de...	• Dr. W. Montgomery. Eli Lilly Australia Pty Limited, NSW 2114, West Ryde, Australia

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	Señale la opción correcta sobre el nivel de interleuquina 6 (IL-6) y la respuesta al tratamiento con duloxetina en casos de depresión:	A) Los niveles bajos de IL-6 al inicio del tratamiento serían un indicador de respuesta favorable. B) Los niveles altos de IL-6 al inicio del tratamiento serían un indicador de respuesta favorable. C) Los niveles bajos de IL-6 al inicio del tratamiento serían un indicador de respuesta desfavorable. D) Los niveles altos de IL-6 al inicio del tratamiento serían un indicador de respuesta desfavorable.
2	Señale la opción correcta sobre la maduración cortical en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH):	A) Presentan un pico de aumento del grosor cortical más temprano en comparación con los individuos sanos. B) El adelgazamiento cortical es más rápido en presencia de TDAH. C) Durante la infancia tardía y la adolescencia temprana tiene lugar una fase de adelgazamiento cortical que es más lenta en pacientes con TDAH. D) Durante la adultez tiene lugar una fase de adelgazamiento cortical que es más lenta en pacientes con TDAH.
3	¿Qué trastorno de la personalidad predice la persistencia de la depresión de un modo más significativo?	A) Esquizoide. B) Esquizotípico. C) Límite. D) Histriónico.
4	¿Qué efecto puede tener el propranolol en un modelo de trastorno por estrés posttraumático (TEPT) realizado en animales de experimentación?	A) Disminuye la conducta indicativa de TEPT. B) Aumenta la frecuencia cardíaca. C) Disminuye la frecuencia cardíaca y la conducta indicativa de TEPT. D) No previene la conducta indicativa de TEPT.
5	¿Cuál de las siguientes características se corresponde con la tricotilomanía?	A) Es más frecuente en ancianos que en niños. B) Su etiología puede vincularse con trastornos de la serotonina y la dopamina. C) No es un trastorno psicocutáneo frecuente. D) Se asocia con un aumento del volumen del cerebelo.
6	¿Qué efectos puede tener el conocimiento de los factores que influyen sobre la trayectoria de respuesta a los antidepresivos?	A) Ninguno. B) Favorece la personalización del tratamiento. C) Impide la personalización del tratamiento. D) No existen factores que afecten la trayectoria de respuesta al tratamiento antidepresivo.
7	¿Qué factores serían importantes respecto de la disminución del riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad en pacientes tratados con antidepresivos?	A) La disminución de los síntomas depresivos. B) El efecto directo de los antidepresivos. C) El cumplimiento terapéutico. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Los niveles bajos de IL-6 al inicio del tratamiento serían un indicador de respuesta favorable.	Los niveles bajos de IL-6 al inicio del tratamiento con duloxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor serían un indicador de respuesta favorable.	A
2	Durante la infancia tardía y la adolescencia temprana tiene lugar una fase de adelgazamiento cortical que es más lenta en pacientes con TDAH.	Durante el crecimiento existe una fase temprana de aumento del grosor cortical que alcanza un pico. Dicho pico es más tardío en la corteza frontotemporal en los pacientes con TDAH. Luego, durante la infancia tardía y la adolescencia temprana, tiene lugar una fase de adelgazamiento cortical que es más lenta en los pacientes con TDAH.	C
3	Límite.	El trastorno de la personalidad que predijo la persistencia de la depresión de un modo más significativo fue el límite, seguido por los trastornos esquizoide y esquizotípico, los trastornos de ansiedad y la distimia.	C
4	No previene la conducta indicativa de TEPT.	La administración de una dosis única de propranolol luego de la exposición a un factor estresante no es eficaz para prevenir la respuesta conductual indicativa de TEPT en animales de experimentación. En cambio, la droga generó una disminución significativa de la frecuencia cardíaca, lo cual indica su eficacia.	D
5	Su etiología puede vincularse con trastornos de la serotonina y la dopamina.	La tricotilomanía es el trastorno psicocutáneo más frecuente y se observa principalmente en niños y adolescentes. Se caracteriza por la necesidad repetitiva e irresistible de arrancarse el cabello. La etiología del cuadro es desconocida, aunque se plantea una asociación con las alteraciones de la serotonina y la dopamina, entre otros factores.	B
6	Favorece la personalización del tratamiento.	La identificación de los factores que predicen la trayectoria de respuesta al tratamiento antidepresivo puede favorecer la personalización del tratamiento.	B
7	Todas son correctas.	Los mecanismos de disminución del riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad asociados con la administración de antidepresivos son desconocidos. Se plantea la importancia de la disminución del nivel de depresión, el efecto directo de las drogas y el efecto del cumplimiento terapéutico.	D