

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie Neurociencias

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

Volumen 1, Número 2, Junio 2009

Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 1

Artículos distinguidos

A - Niveles Neuroendocrinos, Perfiles Circadianos y Sueño en el Síndrome de Ingesta Nocturna: Unificación de los Hallazgos
Kelly C. Allison, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Una Regla Predictiva para el Diagnóstico de Hipomanía
Benazzi F
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry
 33(2):317-322, Mar 2009..... 6

2 - Farmacoterapia de la Esquizofrenia en Comorbilidad con el Trastorno por Uso Indevido de Sustancias - Revisión de los Hallazgos Científicos y Recomendaciones Clínicas
Wobrock T, Soyka M
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry
 32(6):1375-1385, Ago 2008..... 7

3 - Depresión Resistente al Tratamiento y Mortalidad luego de un Síndrome Coronario Agudo
Carney R, Freedland K
American Journal of Psychiatry
 166(4):410-417, Abr 2009..... 10

4 - Trastorno por Atracón: Búsqueda de Tratamientos más Adecuados
Yager J
American Journal of Psychiatry
 165(1):4-6, Ene 2008..... 12

5 - Abordaje Multivariado de la Agresividad y la Corteza Orbitofrontal en Pacientes Psiquiátricos
Gansler D, McLaughlin N, Fulwiler C y col.
Psychiatry Research-Neuroimaging
 171(3):145-154, Mar 2009..... 13

6 - El Antagonista de los Receptores NMDA Memantina Promueve la Proliferación Celular y la Producción de Neuronas Granulares Maduras en el Hipocampo del Adulto
Maekawa M, Namba T, Uchino S y col.
Neuroscience Research
 63(4):259-266, Abr 2009..... 15

7 - Dieciocho Meses de Tratamiento Farmacológico Antidepresivo: Predicción de Recaídas y Recuperación
Mulder R, Frampton C, Luty S, Joyce P
Journal of Affective Disorders
 114(1-3):263-270, Abr 2009..... 17

Novedades seleccionadas

8 - Diagnóstico y Tratamiento de los Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Grave
Voisin T, Vellas B
Drugs & Aging 26(2):135-144, 2009..... 19

9 - El Futuro de los Trastornos de la Personalidad en el DSM-V
Skodol A, Bender D
American Journal of Psychiatry
 166(4):388-391, Abr 2009..... 20

10 - Utilidad de la Quetiapina para la Terapia de Mantenimiento en Pacientes con Trastorno Bipolar Tipo I
Suppes T, Vieta E, Paulsson B y col.
American Journal of Psychiatry
 166(4):476-488, Abr 2009..... 22

11 - El Tratamiento Antidepresivo Mejora la Calidad de Vida Relacionada con la Salud
Reed C, Monz B, Montejo A y col.
Journal of Affective Disorders
 113(3):296-302, Mar 2009..... 24

12 - Los Agonistas Colinérgicos Podrían ser un Objetivo Util para el Tratamiento de los Pacientes Esquizofrénicos
Lieberman J, Javitch J, Moore H
American Journal of Psychiatry
 165(8):931-936, Ago 2008..... 25

Contacto Directo..... 27

Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 28

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria.....	11
Cardiología.....	3
Diagnóstico por Imágenes.....	A
Diagnóstico por Laboratorio.....	A
Endocrinología y Metabolismo.....	A
Farmacología.....	2, 4, 6-8, 10-12
Geriatría.....	8
Medicina Familiar.....	11
Medicina Interna.....	A, 3, 8
Neurología.....	A, 5, 6
Nutrición.....	A, 4, 8
Salud Mental.....	A, 1-12
Toxicología.....	2





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Neurociencias

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovtis †, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, 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 Zufardi

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

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan

Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo, Directora: Dra. Vera Koch
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Víntró
Pl. Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus
firmantes o de los autores que han redactado los artículos
originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y
Temas Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

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 Calil, José Eduardo Carreño Rendueles, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Eduardo Cuenca Fernández, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, Jorge García Badaracco, José Giner, Leonardo Gojman, Isaac Guz, Teresinha Fatima Hassan, Deitos, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Andrea Márquez López Mato, Miguel Márquez, Miguel Ángel Materazzi, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alberto Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva, Jaime Smolovich, Carol Sonnenreich, Manuel Suárez Richards, Rafael Torres, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik.

Fuentes Científicas

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

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

Artículos distinguidos

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que 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 - Niveles Neuroendocrinos, Perfiles Circadianos y Sueño en el Síndrome de Ingesta Nocturna: Unificación de los Hallazgos



Kelly C. Allison, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Assistant Professor, University of Pennsylvania School of Medicine, Department of Psychiatry, Center for Weight and Eating Disorders.

Otro trabajo de su autoría: Lundgren JD, Allison KC, Crow S, O'Reardon JP, Berg KC, Galbraith J, Martino NS, Stunkard AJ. Prevalence of the night eating syndrome in a psychiatric population. *American Journal of Psychiatry* 163:156-158, 2006.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat053/08514001a.htm



+ Bibliografía completa, artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Abstract

Night eating syndrome (NES) is characterized by evening hyperphagia and awakenings with nocturnal food ingestions. Elucidation of the disturbance in sleep and neuroendocrine physiology that underlies the clinical syndrome is crucial and helps to target treatments. We conducted an inpatient study of 15 overweight women with NES and 14 similar control participants to compare the 25 h levels and circadian patterns of neuroendocrine and caloric intake profiles and polysomnographic features. Polysomnography revealed no differences in timing of sleep, but the NES group had less stage 2, percentage of stage 2, and stage 3 sleep, less total sleep time, and reduced sleep efficiency. In comparison to the controls, in NES participants: energy intake was phase delayed by 1.5 h and nocturnal food intake was significantly higher; insulin was elevated during the night and phase delayed by 2.8 h and glucose was inverted (delayed by 11.6 h); ghrelin was lower during the night and phase advanced by 5.2 h; levels of plasma cortisol, melatonin, and leptin were not different, but were phase delayed by 0.7 h-1.1 h; TSH was marginally elevated with a 0.7 h phase delay; and prolactin did not differ by amplitude or phase. These results suggest desynchrony between eating and sleep-wake cycles and a possible uncoupling of peripheral and central oscillators involved in appetite and neuroendocrine regulation. These findings provide evidence for NES as a circadian rhythm disorder.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/08514001i.htm

Resumen

El síndrome de ingesta nocturna (SIN) se caracteriza por hiperfagia vespertina y despertares acompañados de ingesta nocturna de alimentos. Dilucidar el trastorno en la fisiología del sueño y la fisiología neuroendocrina subyacente al síndrome clínico es fundamental y ayudará a centrar los tratamientos. Llevamos a cabo un estudio con 15 mujeres internadas con sobrepeso y SIN y 14 participantes controles similares para comparar las concentraciones en 25 horas y los patrones circadianos de los perfiles neuroendocrinos y de ingesta calórica y las características polisomnográficas. La polisomnografía no mostró ninguna diferencia en la sincronización del sueño, pero el grupo con SIN tuvo menos minutos de sueño en estadio 2, y en estadio 3, menos tiempo de sueño total, y una eficiencia reducida del sueño. En comparación con los controles, en las participantes con SIN la ingesta energética mostró un retraso de fase en 1.5 hora y la ingesta nocturna de alimentos fue significativamente mayor; la insulina estaba elevada durante la noche y con una fase retrasada 2.8 horas, y la concentración de glucosa estaba invertida (retrasada en 11.6 horas); la grelina era más baja durante la noche y mostraba un adelanto de fase de 5.2 horas; las concentraciones de cortisol, melatonina y leptina en plasma no fueron diferentes, pero tenían un retraso de fase de 0.7 a 1.1 hora; la TSH estaba marginalmente elevada con un retraso de fase de 0.7 hora y la prolactina no difirió en amplitud ni en fase. Estos resultados sugieren una desincronización entre la ingesta y los ciclos sueño-vigilia y un posible desacople de los osciladores periférico y central en la regulación del apetito y neuroendocrina. Estos hallazgos proporcionan pruebas de que el SIN es un trastorno del ritmo circadiano.

Participaron en la investigación: David F. Dinges, John P. O'Reardon, Namni Goel, Rexford S. Ahima, Albert J. Stunkard, University of Pennsylvania School of Medicine, Pennsylvania, EE.UU.

Patrocinio: Investigación financiada por los NIH mediante los subsidios R01-DK56735 y M01-RR00040. KCA recibió la subvención K12 HD043459 y RSA la subvención PO1-DK49250. DFD recibió las subvenciones de los NIH NR04281 y HL70154 y del Institute for Experimental Psychiatry Research Foundation.

Agradecimiento: Los autores están muy agradecidos a las personas que participaron en este protocolo; a la nutricionista Lisa Basel-Brown, MS, RD; al personal de enfermería y de cocina metabólica del GCRC del Hospital de la Universidad de Pennsylvania; a Heather Collins, PhD, de RIA/Núcleo de

Biomarcadores del Centro de Investigación de la Diabetes de la Universidad de Pennsylvania, subvencionada por DK 19525; a Nicole S. Martino (Centro de Trastornos de Peso y Alimentación, Departamento de Psiquiatría) y Naomi Rogers, PhD (actualmente con el Grupo de Investigación en Sueño y Ritmo Circadiano, Instituto de Investigación Médica Woolcock, Universidad de Sydney, Sydney, Australia), y Claire Fox (División de Sueño y Cronobiología, Departamento de Psiquiatría), por su trabajo sobre este estudio. También agradecemos a Richard Wurtman, MD, y su laboratorio en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, por realizar los ensayos de melatonina, y a David Cummings, PhD, y R. Scott Fray, de la Universidad de Pennsylvania, por realizar los ensayos de grelina. Agradecemos a Moonseong Heo, PhD, y Greg Maislin, MA, por aportar su experiencia en estadística.

El síndrome de ingesta nocturna (SIN) representa un retraso circadiano en el patrón de alimentación, caracterizado por hiperfagia vespertina y despertares acompañados por ingestas nocturnas de comida. Las características asociadas incluyen insomnio, anorexia matinal y depresión del estado de ánimo. El SIN se presenta entre las personas de todos los pesos, pero la prevalencia aumenta con el índice de masa corporal. El SIN tiene una prevalencia del 1.5% en la población general,¹ del 6% al 16% en los centros de tratamiento de la obesidad^{2,3} y del 8% al 27%^{1,4} en estudios prospectivos de candidatos a la cirugía bariátrica.

El SIN no está incluido en el *Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV-TR)*⁵ y para su definición se han empleado criterios diversos en la literatura. La hiperfagia nocturna se definió originariamente como el consumo de por lo menos el 25% de la ingesta diaria total después de la comida vespertina,⁶ y después de utilizar distintas estimaciones en la literatura, las comunicaciones actuales han retornado a su valor de corte original.^{4,7} La cifra del 25% fue confirmada más recientemente por un estudio de 46 pacientes ambulatorios con SIN que comunicaron inicialmente el consumo del 50% de su ingesta después de la comida nocturna, pero según sus diarios de alimentos y sueño de 7 días consumían [media \pm desviación estándar (DE)] 35% \pm 10%. Los controles del mismo estudio de pacientes ambulatorios consumían un 10% \pm 7% después de la comida nocturna.⁸ Una DE por debajo del promedio del SIN y 2 DE por encima del promedio de los controles igualó el 25%, un porcentaje clínicamente significativo. Además, se designó como criterio diagnóstico la presencia de tres o más ingestas nocturnas por semana.

Sólo se publicaron dos informes de las correlaciones biológicas del SIN antes de la serie de comunicaciones presentada por nuestro grupo. La primera estudió 7 personas con sobrepeso y 5 de peso normal y SIN, y 10 controles con sobrepeso y 11 de peso normal en 24 horas en internación en comparación con los controles apareados.⁹ Se les proporcionó cuatro comidas de 300 kcal durante el día, y así se evitó que tuvieran hiperfagia vespertina e ingestas nocturnas. La melatonina, la leptina y el cortisol estaban elevados en el grupo con SIN, pero no la insulina ni la glucosa. Birketvedt y col. arribaron a la conclusión de que el SIN es un trastorno relacionado con el estrés con una interrupción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), mediada a través de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). Ellos evaluaron esta hipótesis y observaron que después de la administración de CRH exógena, las respuestas de ACTH y cortisol de los pacientes con ingesta nocturna estaban significativamente disminuidas, lo que los llevó a concluir que el eje HHS sufre una depleción con una respuesta atenuada al estrés entre las personas con SIN.¹⁰

Nosotros intentamos reproducir y expandir los hallazgos de Birketvedt y col. con un estudio controlado en internación. Específicamente, evaluamos la arquitectura del sueño de los pacientes con SIN comparados con controles apareados. Además, intentamos confirmar la atenuación de la elevación de la melatonina y la leptina y la elevación del cortisol y examinar otras hormonas pertinentes. Por último, agregamos una comparación de los perfiles del ritmo circadiano de consumo de energía y factores neuroendocrinos entre mujeres con SIN y controles sanos.

Métodos

Como describimos en nuestras comunicaciones anteriores^{11,12,13} evaluamos 15 participantes de sexo femenino con SIN (8 caucásicas, 7 afroamericanas; edad media 41 \pm 9 años; índice de masa corporal (IMC) 36 \pm 7 kg/m²) y 14 mujeres control (6 caucásicas, 8 afroamericanas; edad media 39 \pm 10 años; IMC 39 \pm 7 kg/m²; sin diferencias significativas de las variables demográficas entre los grupos)

con entrevistas estructuradas, diarios de 7 días de alimento y sueño, y actigrafía con base ambulatoria.⁸ Las pacientes ocuparon habitaciones privadas en el *General Clinical Research Center* durante tres noches, que incluyeron dos noches de polisomnografía y 25 horas de extracciones de sangre (cada dos horas, desde las 8 hasta las 20, y cada hora desde las 21 hasta las 9). Las luces se controlaron en menos de 20 lux comenzando a las 19, antes de iniciar las extracciones de sangre. Las determinaciones incluyeron: glucosa, insulina, leptina, grelina, melatonina, cortisol, prolactina y tirotrófina (TSH).

Las participantes recibieron tres comidas diarias y entremeses, según necesidad. Las pacientes con SIN trajeron sus comidas nocturnas típicas de sus hogares, a las cuales se agregó un suplemento de alimentos de la cocina dietética. Los controles recibieron distintos alimentos, todos colocados junto a la cama durante las horas vespertinas y nocturnas. Por último, las participantes mantuvieron un diario de alimentos durante su estadía y completaron cuestionarios relativos a estado de ánimo, alimentación y conductas de sueño. Previamente se comunicó la información relativa a medición de la ingesta de alimentos, dosajes en sangre, puntajes de los datos de polisomnografía y los detalles de los análisis estadísticos.^{11,12,13} Todas las participantes brindaron su consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional de la Universidad de Pennsylvania y se ajustaba a la Declaración de Helsinki.

Resultados

Todas las participantes con SIN comieron durante la noche al menos una vez, con 14 de 15 ingestas durante por lo menos dos de las tres noches. La ingesta calórica diaria total promedio no difirió entre los grupos en unas 2 900 kcal, pero las participantes con ingesta nocturna consumieron significativamente más que los controles después de las 20 horas (779 *versus* 289 kcal, $p < 0.001$). Por lo tanto, las pacientes con ingesta nocturna consumieron el 26% de su ingesta después de las 20 horas en comparación con el 10% de los controles. El contenido de macronutrientes fue similar entre los grupos durante el día, pero después de las 20, el grupo con SIN consumió el doble de la cantidad de hidratos de carbono y proteínas, y cuatro veces la cantidad de grasas que los controles.

La evaluación con polisomnografía clínica la noche 1, la noche de adaptación, no mostró pruebas de ningún trastorno oculto del sueño.¹² La arquitectura del sueño de la noche 2 mostró varias diferencias significativas. Mediante el uso del método de Benjamini y Hochberg, las diferencias significativas potenciales del grupo con SIN, en comparación con el grupo control, incluyeron: menos minutos de sueño en estadio 2 ($p = 0.012$) y un porcentaje menor de sueño en estadio 2 ($p = 0.016$), menos tiempo de sueño en estadio 3 ($p = 0.023$), una eficiencia reducida del sueño (72% *versus* 83%; $p = 0.03$), sueño total reducido (355 *versus* 421 min, $p = 0.049$) y niveles de significación por debajo del umbral para mayor cantidad de despertares ($p = 0.094$) y un aumento del porcentaje de sueño REM ($p = 0.069$) (Tabla 1). Se utilizaron los análisis de discriminación logística de estos hallazgos para determinar un modelo que predijera el aumento del riesgo de SIN que incluyera: 1) cantidad de despertares, 2) porcentaje de sueño REM y 3) minutos totales de sueño en estadio 3. Este modelo arrojó una sensibilidad del 85% y una especificidad del 77%.¹²

Las mujeres con SIN tuvieron un promedio (\pm DE) de 3 \pm 2 despertares, que fueron de 5 minutos o más en la segunda noche, con una duración promedio de 22.5 \pm 24.7 minutos. Las participantes controles tuvieron un promedio de 2 \pm 1 despertares de 5 minutos o más, con una duración promedio de 11.0 \pm 8.5 minutos. El inicio del sueño y el despertar

Tabla 1. Diferencias en las variables de sueño entre los pacientes con síndrome de ingesta nocturna y los controles (media \pm DE).

Variable	Síndrome de ingesta nocturna	Controles	Significación
Horario de inicio del sueño	23:38 \pm 01:59	22:52 \pm 1:04	ns
Horario de finalización del sueño	07:04 \pm 00:48	07:06 \pm 0:41	ns
Eficiencia del sueño %	71.53 \pm 17.22	83.38 \pm 7.34	0.03
Tiempo total de sueño (minutos)	354.93 \pm 96.76	421.23 \pm 68.50	0.05
Latencia de inicio del sueño en minutos	25.60 \pm 29.39	16.29 \pm 22.87	ns
Latencia de inicio del sueño REM en minutos	71.60 \pm 47.33	85.21 \pm 60.79	ns
Minutos del estadio 1	39.00 \pm 21.56	37.15 \pm 15.73	ns
Minutos del estadio 2	164.60 \pm 75.66	235.00 \pm 60.69	0.012
Minutos del estadio 3	29.27 \pm 8.28	38.00 \pm 10.76	0.023
Minutos del estadio 4	24.40 \pm 24.66	26.15 \pm 22.93	ns
Minutos de sueño de ondas lentas	53.67 \pm 29.69	64.15 \pm 26.65	ns
Minutos de sueño REM	94.60 \pm 31.31	85.54 \pm 23.05	ns
Porcentaje de estadio 1	8.27 \pm 4.08	7.69 \pm 3.30	ns
Porcentaje de estadio 2	37.53 \pm 11.92	47.85 \pm 8.75	0.016
Porcentaje de estadio 3	6.80 \pm 1.86	7.77 \pm 2.09	ns
Porcentaje de estadio 4	5.23 \pm 4.71	5.54 \pm 4.79	ns
Porcentaje de sueño de ondas lentas	11.73 \pm 5.34	13.38 \pm 5.53	ns
Porcentaje de sueño REM	21.33 \pm 7.10	17.38 \pm 4.39	0.069
Vigilia después del inicio del sueño	59.38 \pm 48.68	39.08 \pm 38.82	ns
Número de despertares	4.53 \pm 1.64	3.15 \pm 2.19	0.094
Latencia hasta el primer despertar	71.06 \pm 47.98	50.00 \pm 38.16	ns
Duración final del despertar	14.30 \pm 18.76	6.84 \pm 7.58	ns

matinal no difirieron entre los grupos, lo que indicó que la fase del ciclo de sueño en el SIN no está alterada.¹²

Los ensayos en sangre mostraron varias diferencias entre los grupos.¹¹ Como debiera esperarse con el esquema de ingesta *ad libitum*, los niveles de glucosa fueron más altos (no significativamente) durante la noche ($p = 0.07$) y los de insulina fueron más elevados por la noche y menores por la mañana entre las participantes con SIN ($p < 0.001$). Por el contrario, las concentraciones de grelina fueron menores en las primeras horas de la mañana en el grupo con SIN ($p < 0.003$). Hubo una elevación no significativa de la TSH durante las 25 horas en el grupo con SIN ($p < 0.07$). Por último, se observaron concentraciones normales de leptina, melatonina, cortisol y prolactina.

También comparamos los perfiles de ritmo circadiano de consumo de energía y las determinaciones neuroendocrinas entre los grupos, y observamos importantes diferencias de fase y de amplitud en la mayoría de los factores.¹³ En primer lugar, los perfiles circadianos de todas las medidas estaban dentro de los límites normales en el grupo control. La ingesta general, la ingesta de calorías totales, hidratos de carbono y grasas estaban todas significativamente retrasadas en alrededor de 1.5 hora entre el grupo con SIN, y su amplitud estaba disminuida en alrededor de un tercio. Las proteínas mostraron un patrón similar con un nivel no significativo. Las hormonas del apetito mostraron incluso diferencias mayores; la grelina tenía un adelanto de fase en 5.2 horas entre las participantes con SIN y su amplitud estaba reducida a la mitad. Por el contrario la leptina mostraba un retraso de fase en una medida menor, pero aún significativa, en 1.0 hora sin diferencias de amplitud. La glucosa mostró un patrón de fase invertido (retraso de 11.6 horas), sin diferencia de amplitud entre las participantes con SIN; asimismo, la insulina mostró un retraso de fase en las mujeres con ingesta nocturna de 2.8 horas con menos del 50% de la amplitud de los controles.¹³

Los ritmos de la melatonina también estaban significativamente retrasados en 1.1 hora, sin diferencias de amplitud entre el grupo con SIN. La amplitud del cortisol estaba significativamente disminuida en un 25.7% con un retraso no significativo de 0.7 hora con un amplitud aumentada en 30.9% en las participantes con ingesta

nocturna. Por último, la prolactina no mostró ninguna diferencia entre los grupos.

Discusión: integración de los resultados

Los resultados de estos estudios intensivos del SIN arrojaron cierta luz sobre las bases biológicas de este trastorno y también plantean nuevos interrogantes.

Trastornos del sueño

En este primer estudio controlado de la arquitectura del sueño entre sujetos con ingesta nocturna, se observó que los aumentos en la cantidad de despertares y el porcentaje de sueño REM y las disminuciones en el sueño en estadio 3 que se presentan juntos se asociaban con mayor probabilidad de SIN. La eficiencia del sueño estaba significativamente reducida hasta un 72%, que es similar a los porcentajes comunicados en estudios previos no controlados de polisomnografía del SIN en 74%,¹⁴ 75%¹⁵ y 76%.¹⁶ Con horarios de inicio y terminación del sueño notablemente similares entre los grupos, la fase circadiana del ciclo del sueño parece estar intacta. Los hallazgos sugieren un problema de mantenimiento del sueño aunque, subjetivamente, los pacientes con SIN también comunicaron dificultades con insomnio inicial.¹²

Todas las participantes con SIN se levantaron para comer durante el estudio y estaban conscientes de estos episodios. Los registros en video de los episodios lo confirmaron al mostrar que las participantes registraban su ingesta de alimentos en sus diarios antes de reanudar el sueño. Algunos estudios anteriores también comunicaron que los pacientes estaban despiertos durante estos episodios.¹⁴⁻¹⁶

Esto ha conducido a cierto debate^{17,18} en la literatura sobre el sueño en relación con las diferencias existentes entre el SIN y el trastorno de la alimentación relacionado con el sueño (TARS), que eliminó recientemente un criterio diagnóstico que antes se exigía –la ingesta con poca o ninguna conciencia de ello–, lo que hizo que el SIN y el TARS fueran prácticamente indistinguibles en este sistema diagnóstico.¹⁹

Sin embargo, existen algunas diferencias reales entre los trastornos. Además de la cuestión de la conciencia durante los episodios de ingesta, difieren en otros siete aspectos. En primer lugar, en el TARS a menudo se ingieren elementos que

no son alimentos ni son comestibles, hecho que no ha sido comunicado en el SIN. En segundo lugar, se ha estimado que la prevalencia del TARS es del 0.5% al 1% en un centro clínico de trastornos del sueño,²⁰ menor que la prevalencia del SIN, incluso en la población general. En tercer lugar, los episodios de ingesta nocturna han sido clasificados como «atracones» en el TARS, mientras que en el SIN no son objetivamente importantes y las ingestas son aproximadamente de 280 kcal.⁹ Cuarto, no se ha evaluado en las poblaciones con TARS los registros de ingesta diaria total de alimentos y por lo tanto la hiperfagia vespertina de modo que no se sabe si existe una fase retrasada circadiana de la ingesta de energía. Quinto, la deambulación durante el sueño es frecuente en los individuos con TARS y varía entre el 61% y el 70%,^{20,21} pero no se ha observado en estudios de polisomnografía del SIN.^{12,14-16} Sexto, la lesión relacionada con el sueño a menudo ocurre con el TARS en relación con el estado de sonambulismo habitual. Séptimo, y tal vez el más importante, se observó que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tratan eficazmente el SIN,²²⁻²⁵ pero no se ha comunicado que los antidepresivos mejoren el TARS.²⁰ Se necesitan estudios comparativos directos para aclarar las similitudes y diferencias observadas en los factores de la dieta, sueño y circadianos entre SIN y TARS. Estos estudios ayudarán a determinar la relación de estos dos trastornos.

Características de la dieta y neuroendocrinas

Como era esperable, el grupo con SIN consumió más energía entre las 20 y las 8 horas que el grupo control, y los análisis circadianos mostraron un retraso de fase de alrededor de 1.5 hora en ingreso de calorías, hidratos de carbono y grasas. Este cambio en la dieta se acompañó de elevaciones de insulina y glucosa por la noche, e interrupciones pronunciadas de fase con un retraso de 2.8 horas para la insulina y una inversión de fase para la glucosa. Esta divergencia de tiempo entre insulina y glucosa es inusual y podría ser el resultado de trastornos metabólicos relacionados con un esquema retrasado de alimentación, ya que un estudio anterior mostró el deterioro de la respuesta de la insulina a la glucosa cuando los patrones alimentarios se desplazaban hacia las horas nocturnas.²⁶ Sin embargo, podría sugerir un cambio de fase en el supuesto oscilador periférico en el páncreas, el regulador de la insulina.²⁷ La grelina fue más baja en el grupo con SIN que en el grupo control, lo que podría haber sido suprimido por los despertares nocturnos y presentar una fase adelantada en 5 horas; las concentraciones de leptina no difirieron entre los grupos, pero hubo un retraso de fase de 1 hora entre las mujeres con SIN. Este desacople del horario de la relación grelina-leptina puede indicar la retirada del sistema de ingesta de alimentos y, si se reproduce, un marcador fisiológico importante del SIN. Es probable que estas diferencias en los marcadores del apetito sean el resultado de retrasos en la ingesta calórica y no necesariamente la causa, aunque se necesitan otros estudios.¹³

Birketvedt y col. describieron una disminución pronunciada de los aumentos nocturnos habituales de melatonina y leptina en las personas con ingesta nocturna y concentraciones elevadas de cortisol,⁹ hallazgos que podrían no ser reproducidos en este estudio. Por el contrario, en nuestro estudio la amplitud del cortisol estaba disminuida en

comparación con los controles sanos,¹³ lo que nos llevó a preguntarnos cuál es realmente la relación entre el SIN y la respuesta al estrés. Varias diferencias importantes entre este estudio y el de Birketvedt y col.⁹ podrían explicar los hallazgos divergentes, que incluyen características de las participantes y la disponibilidad y la cantidad de alimento que se les proveyó. Además, este estudio mostró que la TSH estaba elevada en amplitud y manifestaba un retraso leve de fase, que podría haber sido resultado de los despertares nocturnos.^{11,13} Por último, la prolactina, que también es influenciada por el balance de energía, el estado de ánimo y los ciclos sueño-vigilia, no estaba alterada en los individuos con SIN.¹¹

Conclusiones

Los análisis polisomnográfico, neuroendocrino y circadiano de los factores dietéticos, hormonales y del sueño arrojaron luz sobre la patología subyacente del SIN y avalan su conceptualización como un trastorno de la ingesta de fase retrasada. Si bien no podemos asignar causalidad en un estudio observacional, los patrones de ingesta y sueño están desincronizados y un retraso de fase en la ingesta calórica puede interrumpir el sueño normal. Esto puede tener lugar a través de interrupciones en varios osciladores periféricos, como los de estómago, hígado, páncreas o en el sistema circadiano central. Aún se desconoce el desencadenante de dichas interrupciones, pero podría ser el resultado de una privación de sueño o de un patrón de ingesta retrasada y anormal.

Los estudios futuros deben comparar personas con conciencia de su ingesta nocturna con aquellas que no tienen conciencia de sus episodios de ingesta nocturna (es decir, SIN *versus* TARS) en patrones circadianos y arquitectura del sueño, que incluye el modelo de predicción de parámetros del sueño descrito antes. El éxito del tratamiento con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y un hallazgo reciente de que la proteína transportadora de serotonina SERT está elevada entre las personas con SIN,²⁸ sugiere que el papel de la serotonina también debe ser considerado un aspecto central de este trastorno y en relación con los hallazgos descritos antes.

El SIN es angustiante para muchas de las personas que lo padecen y el objetivo final es utilizar estos hallazgos para tratar el SIN y finalmente poder prevenirlo. Como mencionamos, son efectivos los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, la sertralina en particular. Del mismo modo, se ha observado que los hallazgos preliminares de la terapia cognitiva conductual son eficaces para el tratamiento del SIN. Las comunicaciones de casos aislados de terapia lumínica también han sido promisorias.^{29,30} Dada la fase circadiana retrasada de varios marcadores descritos antes, se justifican nuevas investigaciones para evaluar la eficacia de la terapia lumínica. Globalmente, el SIN representa un síndrome clínico con anomalías importantes de la dieta, el sueño y neuroendocrinas.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 6/9/2007 - Aprobación: 4/4/2008

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

Bibliografía

- Rand CSW, Macgregor MD, Stunkard AJ. The night eating syndrome in the general population and among post-operative obesity surgery patients. *Int J Eat Disord* 22:65-69, 1997.
- Adami GF, Campostano A, Marinari GM, Ravera G, Scopinaro N. Night eating in obesity: a descriptive study. *Nutrition* 18:587-589, 2002.
- Ceru-Björk C, Andersson I, Rössner S. Night eating and nocturnal eating-two different or similar syndromes among obese patients? *Int J Obes* 25:365-372, 2001.

- Allison KC, Wadden TA, Sarwer DB, Fabricatore AN, Crerand CE, Gibbons LM, et al. Night eating syndrome and binge eating disorder among persons seeking bariatric surgery: prevalence and related features. *Surg Obes Relat Dis* 2(2):153-158, 2006.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual. Fourth Edition, Text Revision ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG. The night eating syndrome: a pattern of food intake in certain obese patients. *Am J Med* 19:78-86, 1955.

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 - Una Regla Predictiva para el Diagnóstico de Hipomanía

Benazzi F

National Health Service, Forlì, Italia

[A Prediction Rule for Diagnosing Hypomania]

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 33(2):317-322, Mar 2009

La hiperactividad podría ser de mayor utilidad que los cambios del estado de ánimo para corroborar el antecedente de hipomanía y efectuar el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II.

La hiperactividad es uno de los síntomas incluidos entre los criterios diagnósticos del trastorno bipolar tipo II (TBII). En la décima Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) la hiperactividad se encuentra entre los criterios diagnósticos principales del trastorno. En cambio, en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR), la hiperactividad es un síntoma opcional incluido en el criterio B. Asimismo, en el DSM-IV-TR, el trastorno depresivo mayor se diagnostica en ausencia de manía o hipomanía. Este último síntoma constituye la característica principal de los pacientes con TBII, entidad de mayor gravedad en comparación con el trastorno depresivo mayor. Dicha gravedad se ve reflejada en el curso inestable, la aparición de recurrencias, la duración prolongada de la enfermedad, los intentos de suicidio, la presencia de abuso de sustancias y comorbilidades con otros trastornos del eje I y en la complejidad del tratamiento.

Los episodios de depresión constituyen la manifestación clínica principal del TBII y predominan frente a la hipomanía. En consecuencia, los pacientes bipolares tipo II generalmente se presentan a la consulta con cuadros depresivos. Esto se asocia con una elevada frecuencia de diagnóstico erróneo de depresión mayor en presencia de TBII. Para diagnosticar el antecedente de hipomanía pueden emplearse entrevistas semiestructuradas. El criterio A para el diagnóstico de hipomanía incluido en el DSM-IV-TR consiste en la presencia de un estado de ánimo elevado o irritable. Dicho criterio favorece el diagnóstico erróneo de depresión en lugar de TBII.

La hiperactividad es una conducta observable y más fácil de recordar que las emociones y podría ser de mayor utilidad en comparación con los cambios del estado de ánimo para corroborar el antecedente de hipomanía. Además, muchos de los síntomas hipomaniacos incluidos en el DSM-IV-TR o en la CIE-10 tienen una especificidad baja para el diagnóstico de hipomanía y pueden observarse en presencia de otros trastornos psiquiátricos. El objetivo del presente estudio fue identificar una regla de predicción clínica que permita mejorar

la detección del antecedente de hipomanía y disminuir la frecuencia de diagnóstico erróneo de depresión mayor en caso de TBII.

Pacientes y métodos

Participaron 275 y 138 pacientes ambulatorios que reunían los criterios para el diagnóstico de TBII o trastorno depresivo mayor, respectivamente. Todos los sujetos fueron evaluados durante los períodos de remisión para descartar sesgos relacionados con la afectación del estado de ánimo. Dicha remisión se corroboró mediante la escala *Global Assessment of Functioning* (GAF). Además, se evaluó el antecedente de hipomanía clínica o subclínica. Las entrevistas diagnósticas fueron complementadas con información aportada por allegados de los participantes. Para reproducir los hallazgos correspondientes a la regla de predicción clínica se incluyó una muestra alternativa de 138 pacientes con TBII y 71, con depresión mayor.

Con el objetivo de efectuar las entrevistas diagnósticas se empleó la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version* (SCID-CV). Dado que la gran mayoría de los pacientes con TBII se presentan a la consulta durante un episodio depresivo, la entrevista se basó en el recuerdo del antecedente de hipomanía. Los sujetos fueron entrevistados en diferentes oportunidades durante el período de seguimiento para corroborar el diagnóstico. Para diagnosticar el antecedente de hipomanía se consideró un lapso sintomático mínimo de 2 días. La presencia de hipomanía se evaluó tanto en los pacientes depresivos como en los bipolares.

Las reglas de predicción clínica resultan de la suma del puntaje correspondiente a diferentes factores de riesgo que permiten cuantificar la probabilidad de que suceda un evento determinado. En el presente estudio, la regla de predicción se correspondió con la suma del puntaje correspondiente a cada síntoma considerado predictor independiente de hipomanía. Además se escogió un punto de corte para clasificar la hipomanía y se evaluó la regla de predicción en la muestra alternativa de participantes con el objetivo de validarla.

Resultados

Los síntomas hipomaniacos se evaluaron en términos de *odds ratio* relacionado con la presencia de TBII. En primer lugar se llevó a cabo un análisis de regresión logística univariado. De acuerdo con los resultados obtenidos, los síntomas relacionados con la presencia de TBII fueron, en orden decreciente de importancia, la hiperactividad, la elevación del estado de ánimo, la locuacidad, el aumento de la autoestima, la disminución de la necesidad de sueño, la participación en actividades de alto riesgo y la irritabilidad. Luego se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariado. Los resultados indicaron que los predictores independientes de hipomanía fueron, en orden decreciente de importancia, la hiperactividad, la elevación del estado de ánimo, la locuacidad, la irritabilidad, el aumento de la autoestima, la disminución de la necesidad de sueño y la participación en actividades de riesgo.

Como ya se mencionó, la regla de predicción de hipomanía se correspondió con la suma del puntaje concerniente a cada

síntoma hipomaniaco. En términos de sensibilidad y especificidad, la consideración de un puntaje de corte mayor o igual a 21 fue la más adecuada. Al evaluar la regla de predicción en la muestra independiente de 138 sujetos con TBII y 71 pacientes con depresión mayor se concluyó que el punto de corte mayor o igual a 21 puntos era el más adecuado para identificar de manera correcta a los individuos con hipomanía.

Discusión

La elevada frecuencia de hipomanía subclínica observada entre los pacientes con depresión mayor permite cuestionar la validez de los criterios empleados en la actualidad para diagnosticar los cuadros de hipomanía. Los resultados del presente estudio coinciden con lo informado en trabajos anteriores. Los síntomas más característicos de hipomanía hallados en la población estudiada concuerdan con los tres dominios básicos de este trastorno descritos por Kraepelin: aumento del nivel de actividad, elevación del estado de ánimo y pensamiento acelerado. La hiperactividad mental mencionada puede verse reflejada en la locuacidad. A la hora de evaluar este síntoma debe considerarse que desde el punto de vista de los pacientes la aceleración del pensamiento puede representar diferentes formas de hiperactividad mental que no siempre se asocian con un aumento de la locuacidad. Un ejemplo es la rumiación observada en caso de depresión.

Los hallazgos obtenidos permitieron crear una regla de predicción para hipomanía. De acuerdo con los resultados, un paciente con depresión y antecedentes de hipomanía que presenta un puntaje mayor o igual a 21 correspondiente a los síntomas hipomaniacos tiene una probabilidad aproximada del 90% de padecer TBII. Dicho puntaje puede obtenerse al sumar los puntajes correspondientes a hiperactividad y a otros síntomas de hipomanía pero no es válido en ausencia de hiperactividad. Los resultados no coinciden con los criterios diagnósticos de hipomanía incluidos en el DSM-IV-TR ya que la hiperactividad es considerada un criterio de tipo B. Esto significa que su presencia no es necesaria para efectuar el diagnóstico a diferencia de los criterios de tipo A. Los autores sugieren que el diagnóstico de TBII puede simplificarse al considerar especialmente la presencia de hiperactividad y de estado de ánimo elevado ya que la suma del puntaje correspondiente a dichos síntomas es suficiente para llegar a 21. Más aun, de acuerdo con la regla de predicción, la hiperactividad puede estar presente en ausencia de elevación del estado de ánimo, pero esta última debe combinarse con hiperactividad para alcanzar dicho puntaje. En consecuencia, ambos síntomas podrían incluirse entre los criterios tipo A para el diagnóstico de hipomanía.

La validación de una regla de predicción requiere la comprobación de su utilidad en una muestra alternativa de pacientes. En el presente estudio, la aplicación de la regla de predicción a la muestra alternativa también resultó en la obtención de un punto de corte óptimo mayor o igual a 21. Es decir, los resultados obtenidos en el primer grupo de pacientes fueron reproducidos en el segundo grupo. Los autores concluyeron que la regla de predicción puede ser una herramienta útil para corroborar de un modo rápido el antecedente de hipomanía. Además, su fiabilidad se ve aumentada debido a que se estima sobre la base de conductas observables como la hiperactividad, la locuacidad, la disminución de la necesidad de sueño y la participación en actividades de alto riesgo. Esto aumenta la posibilidad de recordar el antecedente de hiperactividad en comparación con la consideración de emociones pasadas. Entre las limitaciones de este estudio se menciona la posibilidad de un sesgo de recuerdo relacionado con la evaluación del antecedente de hipomanía y la naturaleza retrospectiva y transversal de la evaluación.

Conclusión

La consideración del antecedente de hiperactividad y la presencia de algunos de los síntomas característicos de hipomanía, especialmente la locuacidad, la menor necesidad de sueño y la participación en actividades de riesgo permiten efectuar un diagnóstico correcto de hipomanía en el 90% de los pacientes. En cambio, la elevación del estado de ánimo requiere la presencia de hiperactividad para ser útil en términos diagnósticos. La reproducción de estos hallazgos en una muestra alternativa de participantes indicó su utilidad diagnóstica. Dado que el TBII es generalmente más grave y difícil de tratar que la depresión mayor, la aplicación de la regla de predicción puede ayudar a los profesionales a evaluar el antecedente de hipomanía y efectuar un diagnóstico correcto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104216

2 - Farmacoterapia de la Esquizofrenia en Comorbilidad con el Trastorno por Uso Indebido de Sustancias - Revisión de los Hallazgos Científicos y Recomendaciones Clínicas

Wobrock T, Soyka M

Georg-August-University Göttingen, Göttingen; Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Alemania

[Pharmacotherapy of Schizophrenia with Comorbid Substance Use Disorder - Reviewing the Evidence and Clinical Recommendations]

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 32(6):1375-1385, Ago 2008

El perfil de acción de los antipsicóticos atípicos sobre los receptores puede resultar útil para disminuir el deseo de consumo de drogas en individuos esquizofrénicos.

Se estima que del 15% al 65% de los pacientes esquizofrénicos presentan abuso de una o más sustancias, especialmente la nicotina, el alcohol y la marihuana. Además, la prevalencia de abuso de sustancias entre los sujetos con esquizofrenia sería 4.6 veces mayor en comparación con la correspondiente a la población general. La asociación entre la esquizofrenia y el abuso de sustancias aún no resulta comprendida en su totalidad. Se propone que participan factores relacionados con la vulnerabilidad, la presencia de un trastorno por abuso de sustancias secundario o, por el contrario, que la aparición del trastorno psicótico ocurre de manera secundaria al abuso de sustancias. Asimismo, se propuso una relación neurobiológica y psicológica bidireccional entre ambos trastornos.

Los pacientes con esquizofrenia en comorbilidad con un trastorno por abuso de sustancias presentan un nivel socioeconómico más bajo y más alteraciones del desempeño psicosocial en comparación con los sujetos que sólo padecen esquizofrenia. Además, la comorbilidad entre ambos trastornos disminuye el cumplimiento terapéutico y aumenta el riesgo de hospitalización, suicidio, conductas delictivas y recaídas. Desafortunadamente, la evaluación y creación de estrategias terapéuticas para los pacientes con diagnóstico dual es insuficiente. En general, estos sujetos no se incluyen en los estudios sobre la eficacia del tratamiento con antipsicóticos. La aparición de los antipsicóticos atípicos aumenta las posibilidades de obtener resultados terapéuticos

satisfactorios para los pacientes con esquizofrenia en comorbilidad con el abuso de sustancias. No obstante, las ventajas del tratamiento con agentes atípicos frente a la administración de agentes típicos no pudieron corroborarse en estudios clínicos. El perfil de acción sobre receptores de los antipsicóticos atípicos puede resultar útil para disminuir el deseo de consumo de drogas en sujetos esquizofrénicos. Por este motivo, se recomienda el empleo de agentes atípicos para el tratamiento de los pacientes con patología dual. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el tratamiento farmacológico de los individuos con esquizofrenia y abuso de sustancias en diferentes situaciones clínicas.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios sobre el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que presentaban abuso de sustancias publicados entre 1966 y 2007 en las siguientes bases de datos: PubMed, MEDLINE, PsycINFO, CINAHL y EMBASE. Sólo se incluyeron trabajos donde se describía de manera adecuada la población evaluada. Los estudios fueron valorados según las recomendaciones de la *North American Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR). Una vez evaluada la información se elaboraron recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia en comorbilidad con un trastorno por abuso de sustancias.

Resultados

Se seleccionaron 51 estudios y 10 revisiones. La cantidad de estudios prospectivos, aleatorizados, a doble ciego y controlados fue limitada. El criterio principal de valoración fue la gravedad de la esquizofrenia medida por la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) o la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Además, en los trabajos efectuados durante los últimos años se evaluó la magnitud del consumo de sustancias y el deseo de consumo.

La cantidad de estudios sobre la eficacia de los antipsicóticos típicos para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia en comorbilidad con abuso de sustancias fue escasa. En general, los resultados indicaron una respuesta terapéutica inadecuada ante la administración de haloperidol, perfenazina o decanoato de flufenazina. En algunos estudios no controlados se informó una mejoría leve al administrar decanoato de flupentixol en sujetos esquizofrénicos que consumían cocaína o alcohol. Dicha mejoría se relacionó con la psicopatología y con el deseo de consumo.

En algunos estudios controlados se comparó la eficacia de los antipsicóticos atípicos frente a los agentes típicos. De acuerdo con los resultados, la administración de los primeros resultó superior frente al tratamiento con agentes típicos. No obstante, la diferencia entre ambas terapéuticas no fue significativa. Asimismo se informó un cumplimiento terapéutico más satisfactorio al administrar risperidona o ziprasidona en comparación con el empleo de olanzapina, flufenazina o decanoato de haloperidol. También se hallaron estudios sobre el efecto del tratamiento con clozapina en caso de comorbilidad entre esquizofrenia y abuso de sustancias. De acuerdo con los resultados, el tratamiento con clozapina se asoció con mejoría sintomática, prevención de las recaídas psicóticas y disminución del consumo de drogas. Igualmente se observaron ventajas al cambiar el tratamiento con antipsicóticos típicos por la administración de clozapina. La mejoría sintomática se correlacionó con la disminución del consumo de drogas.

En caso de esquizofrenia resistente al tratamiento en comorbilidad con abuso de sustancias, la administración de olanzapina resultó tan efectiva como en ausencia del último trastorno. También se observaron ventajas al cambiar el

tratamiento con agentes típicos por olanzapina en pacientes con psicosis esquizoafectiva o esquizofrénica y abuso de sustancias. En otro estudio, la olanzapina resultó más efectiva y mejor tolerada que el haloperidol en sujetos con psicosis inducida por marihuana. No obstante, también se informó que la respuesta al tratamiento con olanzapina fue menos favorable en comparación con la obtenida con haloperidol, aunque la administración de la primera se asoció con un nivel menor de abandono de la medicación. En coincidencia, en un estudio reciente efectuado en pacientes con patología dual, la olanzapina no resultó superior frente al haloperidol en términos psicopatológicos. No obstante, la incidencia de síntomas extrapiramidales disminuyó al emplear olanzapina. La superioridad de esta droga frente al haloperidol se verificó en sujetos esquizofrénicos con dependencia de cocaína evaluados mediante la PANSS. También se informó la superioridad de la olanzapina en comparación con el haloperidol en caso de dependencia de heroína. En cuanto al deseo de consumo, los resultados sobre la utilidad de la olanzapina fueron heterogéneos.

En un estudio controlado y aleatorizado, la quetiapina no resultó significativamente ventajosa en términos psicopatológicos en comparación con los antipsicóticos de primera generación. Si bien la administración de quetiapina disminuyó el deseo de consumo, no se verificó una reducción de la frecuencia de uso y de la cantidad de droga consumida. En cambio, en otra investigación se informó que la quetiapina es de utilidad para mejorar la sintomatología psiquiátrica y disminuir el consumo de drogas. También se señaló la mejoría de los síntomas psicóticos al administrar risperidona en comparación con la administración de agentes típicos. Otros estudios permitieron sugerir que la risperidona resulta de utilidad para disminuir el nivel y el deseo de consumo. Sin embargo, en un trabajo efectuado en pacientes con trastorno psicótico inducido por marihuana, la risperidona no resultó superior en comparación con el haloperidol. Según los resultados de un estudio abierto, controlado y aleatorizado, el empleo de risperidona de acción prolongada resultó significativamente más útil frente a la utilización de decanoato de zuclopentixol para disminuir el nivel de consumo. Además, los pacientes tratados con risperidona presentaron un período libre de recaídas más prolongado, una mejoría psicopatológica, menos síntomas extrapiramidales y un cumplimiento terapéutico más adecuado. En cuanto al aripiprazol, se hallaron ventajas al administrarlo a pacientes esquizofrénicos con dependencia de cocaína. Por último, la clozapina sería superior en comparación con la risperidona en términos de abstinencia.

Se propuso que el sistema de opioides endógenos está involucrado en la fisiopatología de la esquizofrenia. Por este motivo, los inhibidores del deseo de consumo y los antagonistas de diferentes drogas serían de utilidad en esta afección. Según resultados preliminares de un estudio, los antagonistas opioides naloxona, naltrexona y nalmefene mejoran los síntomas negativos y positivos. No obstante, en trabajos subsiguientes, la administración de dichas drogas a pacientes con patología dual resultó en un empeoramiento sintomático. También se informó que la potenciación del tratamiento antipsicótico con naltrexona disminuye el consumo de alcohol en caso de dependencia en esquizofrenia. Dicha disminución se acompañó de una mejoría sintomática. Los resultados coinciden con lo hallado en otro estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. El disulfiram es un inhibidor de la enzima alcohol deshidrogenasa cuya acción resulta en una acumulación de acetaldehído y en una reacción de intolerancia al alcohol. Se emplea para el tratamiento de los individuos con dependencia de alcohol con el propósito de prevenir las recaídas y

consolidar la abstinencia. Según lo informado, la droga puede emplearse en pacientes con patología dual con resultados favorables.

El agregado del antidepresivo tricíclico desipramina al tratamiento antipsicótico podría resultar en una disminución del deseo y del nivel de consumo de cocaína en pacientes esquizofrénicos. No obstante, dicho tratamiento no mejoraría el estado de ánimo ni disminuiría el consumo de marihuana. Por último, la lamotrigina sería de utilidad en caso de esquizofrenia resistente al tratamiento para disminuir el nivel y el deseo de consumo de alcohol.

Discusión

La cantidad de sujetos con esquizofrenia que presentan comorbilidad con abuso de sustancias se halla en aumento. Su tratamiento resulta complicado debido al índice elevado de recaídas, al cumplimiento terapéutico inadecuado y al incremento de la incidencia de efectos adversos. Se recomienda indagar la presencia y las características del consumo de sustancias al evaluar a un paciente esquizofrénico. También es recomendable efectuar una evaluación toxicológica en todo individuo que se presente con un primer episodio de esquizofrenia o ante la sospecha de consumo de sustancias.

En caso de comorbilidad entre la esquizofrenia y el abuso de sustancias es recomendable aplicar un abordaje terapéutico integral. El tratamiento debe ser llevado a cabo por un solo equipo terapéutico ya que el abordaje en diferentes instituciones se asocia con un menor nivel de efectividad. Además, los pacientes esquizofrénicos pueden sentirse abrumados ante la aplicación de un tratamiento orientado de manera exclusiva a las adicciones, especialmente en presencia de déficit cognitivo. La estimación errónea de las necesidades de los sujetos esquizofrénicos que presentan un trastorno por consumo de sustancias resulta en el abandono del tratamiento, la aparición de recaídas y la exacerbación de ambos trastornos. En consecuencia, el abordaje integral debe adaptarse a las necesidades y características de cada paciente e incluir farmacoterapia, terapia ocupacional y asistencia social, entre otras estrategias.

No se hallaron estudios sobre el tratamiento de los sujetos esquizofrénicos que presentan intoxicación o síntomas de abstinencia debido al abuso de sustancias. Si bien el tratamiento del trastorno por abuso de sustancias no diferiría debido a la presencia de esquizofrenia, es necesario tener en cuenta la posibilidad de interacción farmacológica. En caso de síntomas de abstinencia de alcohol se recomienda administrar benzodiazepinas, ya que las interacciones farmacológicas serán relativamente escasas. Además, brindan protección ante la aparición de síndrome confusional o convulsiones relacionados con la abstinencia. La carbamazepina también puede emplearse en pacientes esquizofrénicos con abstinencia de alcohol. No obstante, su combinación con clozapina puede aumentar el riesgo de neutropenia.

Cuando se desea disminuir los síntomas psicóticos en caso de comorbilidad entre esquizofrenia y uso indebido de sustancias debe considerarse que la administración de dosis elevadas de antipsicóticos no resultará necesariamente en la desaparición de los efectos psicomiméticos de las drogas de abuso. Esto se observa aun en presencia de antecedentes de tratamiento exitoso con el antipsicótico a administrar. El profesional debe tener en cuenta que estos pacientes presentan un índice de cumplimiento terapéutico bajo y un riesgo elevado de síntomas extrapiramidales e hipotensión ortostática. Además, algunas drogas de abuso pueden presentar interacciones farmacocinéticas con los

antipsicóticos, especialmente si se almacenan en el tejido adiposo, que pueden resultar en una aparente resistencia al tratamiento. En caso de patología dual no es necesario administrar dosis más elevadas de antipsicóticos en comparación con las empleadas en ausencia de consumo de sustancias. Sin embargo, los psicoestimulantes pueden provocar síntomas aun en presencia de un tratamiento antipsicótico apropiado.

No se hallaron estudios adecuados sobre la dosis de antipsicóticos a administrar en caso de esquizofrenia en comorbilidad con abuso de sustancias. En los primeros trabajos publicados se recomendó el empleo de haloperidol o flupentixol. En caso de tratamiento con antipsicóticos típicos asociado con persistencia de síntomas psicóticos o intolerancia se recomienda administrar clozapina. Debe considerarse que la administración de clozapina en caso de abuso de cocaína puede generar trastornos circulatorios. El empleo de agentes de depósito resulta ventajoso en ausencia de cumplimiento terapéutico. En las últimas revisiones efectuadas se recomendó el empleo de antipsicóticos atípicos en lugar de agentes típicos. No obstante, dichas conclusiones se obtuvieron a partir de estudios de magnitud reducida y calidad cuestionable. Además, no se llevaron a cabo trabajos prospectivos a largo plazo sobre la prevención de recaídas en caso de comorbilidad entre esquizofrenia y abuso de sustancias.

La clozapina sería de utilidad para disminuir el consumo de sustancias. No obstante, la mayoría de los estudios sobre su empleo fueron retrospectivos y de calidad discutible. En ensayos abiertos y prospectivos se informó que la risperidona y el aripiprazol son útiles para disminuir el nivel y el deseo de consumo de sustancias. Sin embargo, en un estudio retrospectivo se señaló que la clozapina es superior frente a la risperidona para disminuir dichos parámetros. De acuerdo con los resultados de estudios controlados aleatorizados, la utilidad de la olanzapina, la quetiapina y la risperidona es superior en comparación con la administración de antipsicóticos típicos. Los resultados mencionados permiten sugerir que la esquizofrenia y el abuso de sustancias se relacionan, con una afectación del circuito dopaminérgico de recompensa. La elevada potencia de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 característica de los antipsicóticos típicos puede empeorar dicha afectación y aumentar el nivel de adicción. En cambio, el perfil de acción sobre diferentes receptores de los agentes atípicos se asociaría con una eficacia superior. Son necesarios estudios adicionales para confirmar dicha hipótesis.

No se recomienda el empleo de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) en pacientes esquizofrénicos que presentan un trastorno por consumo de sustancias debido al riesgo de aparición de crisis hipertensivas asociado con la estimulación adrenérgica. En cuanto al empleo de antidepresivos más nuevos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), la información es muy limitada. Al igual que lo observado en ausencia de esquizofrenia, la naltrexona y el disulfiram tuvieron un efecto positivo sobre el consumo de sustancias en los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, debe considerarse que el disulfiram puede provocar síntomas psicóticos debido a que inhibe a la dopamina beta hidroxilasa y acelera el metabolismo de los antipsicóticos. Si bien en los estudios efectuados hasta el momento la droga no empeoró



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

los síntomas psicóticos de manera significativa, su empleo en pacientes esquizofrénicos alcohólicos es discutido. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

Conclusión

Los antipsicóticos atípicos serían superiores frente a los agentes típicos para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que presentan comorbilidad con abuso de sustancias. Su administración mejoraría la sintomatología psicótica y disminuiría el nivel y el deseo de consumo de sustancias. El empleo de formulaciones de depósito puede ser de utilidad para mejorar el cumplimiento terapéutico, que generalmente es inadecuado en los sujetos con patología dual. La administración complementaria de antidepresivos sería útil para disminuir el deseo de consumo de cocaína, en tanto que el empleo de naltrexona o disulfiram resultaría beneficioso en caso de alcoholismo. No obstante, el disulfiram puede inducir síntomas psicóticos y su empleo no es recomendable.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103429

3 - Depresión Resistente al Tratamiento y Mortalidad luego de un Síndrome Coronario Agudo

Carney R, Freedland K

Washington University School of Medicine, St. Louis, EE.UU.

[*Treatment-Resistant Depression and Mortality after Acute Coronary Syndrome*]

American Journal of Psychiatry 166(4):410-417, Abr 2009

Es necesario hallar estrategias terapéuticas alternativas más efectivas para los pacientes que presentan enfermedad coronaria y depresión y no responden al tratamiento antidepresivo de manera adecuada.

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) tienen un riesgo elevado de mortalidad posterior a un infarto de miocardio en comparación con los individuos no depresivos. Asimismo, la depresión es considerada un factor de riesgo de morbilidad en caso de enfermedad coronaria. A pesar de lo antedicho, existen diferencias en términos de riesgo de mortalidad entre los pacientes con depresión y enfermedad coronaria. Según lo informado, los sujetos con TDM resistente al tratamiento y antecedente de síndrome coronario agudo conforman un subgrupo de riesgo más elevado.

Depresión resistente al tratamiento

La definición de depresión resistente al tratamiento se corresponde con la ausencia de respuesta a una monoterapia antidepresiva adecuada. No obstante, algunos autores propusieron que la depresión es resistente al tratamiento ante el fracaso de dos o más monoterapias. Se estima que hasta el 35% de los pacientes depresivos no responden al tratamiento. De hecho, algunos sujetos presentan un agravamiento del cuadro depresivo una vez iniciada la terapia. Es decir, la respuesta al tratamiento antidepresivo puede oscilar entre la remisión total y el agravamiento del cuadro clínico.

Existen diferentes trabajos sobre el tratamiento de la depresión resistente. Por ejemplo, el estudio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR-D) se llevó a cabo para identificar estrategias terapéuticas para los pacientes que presentan depresión refractaria. En dicha

investigación se evaluó la utilidad del cambio del antidepresivo o del tratamiento combinado con el antidepresivo y una droga complementaria o terapia cognitiva. Los resultados obtenidos en ese estudio permiten sugerir que hay pacientes que no presentan remisión o sólo responden de manera parcial al tratamiento. En coincidencia, en trabajos anteriores al STAR-D se había informado que hasta el 30% de los pacientes con depresión responden de manera inadecuada al tratamiento aunque se administre más de un agente.

Eventos cardíacos y depresión resistente al tratamiento

El estudio *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease* (ENRICH) fue diseñado para evaluar si la resolución del cuadro de depresión y de la percepción de un inadecuado apoyo social disminuye el riesgo de infarto recurrente y muerte luego de un infarto agudo de miocardio. Según lo observado, los pacientes con TDM que no respondían de manera adecuada al tratamiento tenían un riesgo elevado de mortalidad en comparación con aquellos que presentaban respuesta. El empeoramiento de la depresión a pesar de la administración de terapia antidepresiva se asoció con un aumento del riesgo de muerte en comparación con lo observado entre los pacientes que no respondieron al tratamiento pero no empeoraron. Asimismo, entre los sujetos que empeoraron a pesar del tratamiento antidepresivo el riesgo de muerte fue 2.5 veces mayor en comparación con lo registrado en presencia de mejoría del cuadro depresivo. Los resultados mencionados fueron independientes del puntaje inicial del *Beck Depression Inventory* (BDI), del empleo de antidepresivos y de la presencia de predictores de mortalidad posteriores al infarto de miocardio al comienzo del estudio. Los hallazgos del estudio ENRICH permiten concluir que los pacientes con depresión que no responden al tratamiento antidepresivo conforman un subgrupo de alto riesgo.

Los hallazgos mencionados coinciden con lo informado en otros trabajos como el *Myocardial Infarction and Depression Intervention Trial* (MIND-IT). En dicho estudio no se logró demostrar la superioridad de la terapia antidepresiva con mirtazapina frente al tratamiento habitual en términos de ausencia de eventos cardíacos durante el período de seguimiento. Al igual que en el estudio ENRICH, los hallazgos obtenidos no se debieron a la gravedad de la enfermedad médica de los participantes. En el *Montreal Heart Attack Readjustment Trial* (M-HART), el tratamiento antidepresivo adecuado tampoco logró mejorar la supervivencia de los pacientes con antecedente de infarto de miocardio. Además, el seguimiento de los participantes durante un período de 5 años permitió apreciar una asociación entre la mejoría del cuadro depresivo y la disminución de la mortalidad de origen cardíaco únicamente entre los pacientes con depresión leve. En cambio, no se halló una relación entre la mejoría de la depresión y la mortalidad de los pacientes que presentaban depresión moderada a grave al inicio de la investigación. Estos hallazgos coinciden con los resultados del estudio ENRICH.

En el *Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial* (SADHART) se observó una relación significativa entre la mejoría del cuadro depresivo asociada al tratamiento con sertralina o placebo y la supervivencia de los pacientes durante un período medio de seguimiento de 6.6 años. La mejoría del cuadro depresivo se asoció con una disminución de la mortalidad tanto en los sujetos tratados con sertralina como en los que recibieron placebo. Se postula que la asociación entre la resistencia al tratamiento antidepresivo y la morbilidad de origen cardíaco se verifica a pesar de la aplicación de estrategias terapéuticas convencionales o no convencionales. Por ejemplo, en un estudio se informó que la ausencia de respuesta a la ejercitación física en caso de

depresión se asocia con un aumento del riesgo de muerte en comparación con lo observado en presencia de respuesta o en ausencia de depresión.

Los hallazgos mencionados permiten sugerir que el fracaso terapéutico en caso de depresión en pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo se corresponde con un aumento del riesgo en términos de supervivencia. Aquellos sujetos con un riesgo más elevado de eventos cardíacos no mejoraron a pesar de la administración de tratamiento antidepresivo y presentaron un riesgo superior de dichos eventos en comparación con los pacientes que respondieron a la terapia.

Características clínicas de la ausencia de respuesta al tratamiento de la depresión

La respuesta inadecuada a la terapia antidepresiva puede deberse a problemas relacionados con el diagnóstico, el tratamiento y el cumplimiento terapéutico. La presencia de comorbilidades psiquiátricas y médicas también afecta de manera negativa la respuesta al tratamiento antidepresivo. Otros factores que afectan dicha respuesta son la duración prolongada del episodio depresivo y el antecedente familiar de depresión. No obstante, las características clínicas del episodio depresivo no permiten predecir una respuesta desfavorable al tratamiento. Lo antedicho no se aplica al caso de depresión con síntomas psicóticos. Aún debe evaluarse por qué la falta de respuesta al tratamiento antidepresivo se asocia con un aumento del riesgo de morbilidad relacionada con eventos cardíacos.

Marcadores inflamatorios y depresión resistente al tratamiento

Según lo informado, la respuesta inadecuada al tratamiento con antidepresivos se asocia con diferentes parámetros. Entre dichos parámetros se incluye el aumento de los niveles de marcadores de inflamación, la disregulación del eje hipotálamo-hipofísico-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo y la disminución de los niveles de hormona tiroidea y de ácidos grasos libres omega-3. También se informó una asociación entre la presencia de alteraciones del sueño que influyen sobre el funcionamiento cardiovascular y la ausencia de respuesta adecuada al tratamiento antidepresivo. Entre dichas alteraciones se incluye la disminución de la calidad subjetiva del sueño, la afectación de la arquitectura del sueño y la apnea obstructiva del sueño. Por último, se halló una asociación entre el aumento del nivel de proteína C-reactiva y la persistencia del cuadro de depresión.

Depresión vascular

Los pacientes con enfermedad coronaria que no responden de manera adecuada al tratamiento antidepresivo pueden presentar una forma de depresión diferente de la observada cuando existe respuesta al tratamiento. Dicha depresión puede relacionarse con la presencia de enfermedad cerebrovascular o verse exacerbada por ésta. Esta forma de depresión se denomina depresión vascular, se presenta en pacientes de edad avanzada y puede asociarse con trastornos cerebrales estructurales y funcionales particulares. En la mayoría de los estudios considerados en el presente artículo se tuvieron en cuenta los factores predictores de morbilidad cardíaca. No obstante, es posible que existan factores de riesgo no convencionales responsables de la respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo y del aumento de la mortalidad.

Episodio depresivo mayor único o recurrente

Tanto el primer episodio depresivo como aquel que comienza luego de un primer evento cardíaco se asocian con un nivel superior de mortalidad y morbilidad en comparación con los episodios recurrentes o anteriores a la aparición de un infarto de miocardio. Por lo tanto, a la hora de analizar la

respuesta al tratamiento antidepresivo y la supervivencia debe considerarse si los pacientes presentan un primer episodio depresivo o un cuadro de depresión recurrente. De todos modos, son necesarios estudios adicionales acerca de la relación entre la respuesta al tratamiento antidepresivo, el antecedente de depresión y la supervivencia de los pacientes.

Cuestiones a evaluar en el futuro

Resulta necesario estudiar la influencia de factores farmacogenéticos como el polimorfismo del transportador de serotonina sobre la aparición de enfermedad coronaria. También sería útil evaluar los factores asociados con la respuesta a la psicoterapia y con la evolución de los sujetos depresivos que sufren enfermedad coronaria. La identificación de marcadores específicos de riesgo cardíaco que permitan predecir la resistencia al tratamiento en caso de enfermedad coronaria también sería de utilidad. En este caso podría mejorarse la evolución y la supervivencia de los pacientes mediante el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular o la elección de una terapéutica antidepresiva que actúe sobre dichos factores. En última instancia, la investigación de dichas cuestiones permitirá crear estrategias antidepresivas más adecuadas para este grupo de pacientes.

Conclusión

En caso de enfermedad coronaria, la ausencia de respuesta al tratamiento antidepresivo debe considerarse un marcador de riesgo cardíaco. En consecuencia, este tipo de pacientes requerirá un seguimiento minucioso en términos cardiológicos. Además, debe procurarse la intervención terapéutica sobre los factores de riesgo modificables y las comorbilidades médicas. Por último, los sujetos con enfermedad resistente requerirán un tratamiento antidepresivo más enérgico. Son necesarios estudios adicionales para hallar estrategias terapéuticas más efectivas para los pacientes que presentan enfermedad coronaria y depresión y no responden al tratamiento antidepresivo.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/104211

4 - Trastorno por Atracón: Búsqueda de Tratamientos más Adecuados

Yager J

University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, EE.UU.

[*Binge Eating Disorder: The Search for Better Treatments*]

American Journal of Psychiatry 165(1):4-6, Ene 2008

En pacientes con trastorno por atracón y obesidad marcada, la sibutramina sería una opción terapéutica adecuada al menos a corto plazo. No obstante, la presencia de comorbilidades psiquiátricas limita su empleo.

De acuerdo con lo informado en estudios epidemiológicos, el trastorno por atracón es el trastorno de la alimentación más frecuente. Además, tiene una prevalencia más elevada entre las mujeres en comparación con lo observado en la población masculina y su comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos es habitual. Entre dichos trastornos se destaca la depresión mayor y el trastorno de ansiedad generalizada. En la actualidad, el trastorno por atracón es considerado un trastorno de la alimentación no especificado. No obstante,

podría ser incluido como entidad independiente en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V).

Dado que el trastorno por atracón se asocia con una afectación física y psicológica significativa, su tratamiento es de fundamental importancia. A pesar de lo antedicho, los datos disponibles al respecto son limitados. En estudios a corto plazo se sugirió que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden ser útiles para disminuir la frecuencia de atracones y la sintomatología psiquiátrica que presentan los pacientes. Asimismo, la terapia cognitivo conductual resultaría de utilidad para disminuir la cantidad de atracones y mejorar los aspectos psicológicos de la enfermedad. No obstante, su aplicación no es beneficiosa en términos de descenso de peso. Resulta interesante evaluar la utilidad de agentes que permitan lograr la disminución ponderal y la mejoría sintomática del trastorno como la sibutramina o el topiramato.

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) aprobado para el tratamiento de los pacientes obesos. De acuerdo con lo informado en estudios previos, su administración combinada con la aplicación de programas de control alimentario resulta de utilidad para lograr la disminución ponderal. La droga no es útil en caso de depresión y su administración puede generar un aumento leve de la tensión arterial, cefaleas, constipación y mareos, entre otros efectos adversos. Es necesario evaluar la utilidad y los efectos del tratamiento con sibutramina a largo plazo.

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo para valorar la utilidad del tratamiento con sibutramina en una cantidad significativa de pacientes con trastorno por atracón. No obstante, la cantidad de participantes que abandonaron el estudio fue elevada. A esto debe sumarse la aplicación de criterios de exclusión que limitaron aun más el número de pacientes incluidos en el estudio y la inclusión de sujetos con un estado de salud más favorable en comparación con lo observado en la práctica clínica habitual. De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento con 15 mg/día de sibutramina resultó en una disminución de peso más significativa en comparación con la administración de placebo. Este resultado coincidió con lo informado en otros estudios. Si bien se verificó una diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a la disminución de la cantidad de atracones, la magnitud de efecto de la sibutramina fue moderada. La abstinencia de atracones se logró en el 58.7% de los pacientes tratados con sibutramina y en el 42.8% de los que recibieron placebo. Dado que la investigación tuvo una duración de 24 semanas, son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones sobre el tratamiento a largo plazo.

El estudio mencionado plantea algunos interrogantes. En primer lugar, se propone la posibilidad de que más allá del efecto específico de la sibutramina sobre los atracones, la droga favorezca el efecto placebo. En segundo lugar, los fármacos que disminuyen los atracones como la sibutramina y el topiramato también tienen un efecto sobre el peso corporal. En consecuencia, se plantea que la disminución ponderal puede tener un efecto positivo independiente sobre la reducción de la frecuencia de los atracones. Los datos disponibles son insuficientes para aclarar dichas cuestiones.

El tratamiento de los sujetos con trastorno por atracón no tiene que limitarse a los casos de obesidad. Esto se debe a que los atracones provocan malestar asociado con la imposibilidad de los pacientes para controlarlos. Asimismo, luego de un atracón pueden padecer un malestar intenso asociado con sentimientos de culpa o síntomas depresivos. También se destaca la comorbilidad con otros trastornos

psiquiátricos o médicos que aumenta aun más las dificultades de los pacientes.

En la actualidad, el abordaje más estudiado en caso de trastorno por atracón es la terapia cognitivo conductual, que resulta eficaz respecto de los síntomas conductuales y psicológicos. También se informó la utilidad de la terapia interpersonal y de la terapia conductual dialéctica. En términos farmacológicos, la administración de dosis elevadas de ISRS resulta efectiva al menos a corto plazo para disminuir los atracones. No obstante, el efecto de los ISRS sobre el peso corporal no es significativo.

En presencia de obesidad marcada, la sibutramina sería una opción adecuada al menos a corto plazo para el tratamiento de los pacientes con trastorno por atracón. No obstante, la presencia de comorbilidades psiquiátricas limita su empleo. También se informó la utilidad del topiramato y la zonisamida, aunque ambas drogas provocan efectos adversos que deben ser tenidos en cuenta. En algunos casos de obesidad grave pueden emplearse técnicas quirúrgicas. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico tiene resultados diversos y no actúa sobre las características psicológicas de los pacientes. En caso de administrar sibutramina debe monitorearse la tensión arterial ya que la droga provoca hipertensión. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre la utilidad a largo plazo de la administración de sibutramina a pacientes obesos que presentan trastorno por atracón.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104806

5 - Abordaje Multivariado de la Agresividad y la Corteza Orbitofrontal en Pacientes Psiquiátricos

Gansler D, McLaughlin N, Fulwiler C y colaboradores

Suffolk University, Boston; Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence; Lemuel Shattuck Hospital, Jamaica Plain, EE.UU.

[A Multivariate Approach to Aggression and the Orbital Frontal Cortex in Psychiatric Patients]

Psychiatry Research-Neuroimaging 171(3):145-154, Mar 2009

La conexión entre la agresividad y la función orbitofrontal izquierda podría deberse a una desregulación del sistema motivacional promotor ubicado en el hemisferio cerebral izquierdo.

El conocimiento de la asociación entre la disfunción orbitofrontal y la agresividad en la población psiquiátrica es creciente. No obstante, la información respecto de los circuitos neurales específicos relacionados con la agresividad y la impulsividad en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas es escasa. La disfunción prefrontal guarda relación con la presencia de conductas agresivas e impulsivas en sujetos con enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Del mismo modo, el daño orbitofrontal se asocia con la presencia de euforia, irresponsabilidad y aplanamiento afectivo. También se informó una relación entre el daño focal de la

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

corteza orbitofrontal (COF) y la afectación del juicio social, de los valores preventivos y de la empatía. Además, el nivel de agresividad e impulsividad se asociaría con la presencia de determinadas enfermedades psiquiátricas como la psicosis, el trastorno antisocial de la personalidad y el abuso de sustancias. En pacientes con diagnóstico dual o enfermedades neurológicas se observa una relación significativa entre la agresividad, la impulsividad y la afectación cerebral. Debe considerarse que relacionar la fisiopatología de la agresividad con el cerebro prefrontal tiene consecuencias significativas en términos diagnósticos y terapéuticos.

Las funciones cognitivas, conductuales y motoras guardan relación con la corteza prefrontal (CPF). Esta corteza puede dividirse en dos regiones, dorsolateral (CPFDL) y orbitofrontal (COF), que participan en el procesamiento cognitivo y en la conducta emocional y social, respectivamente. Se postula que la COF está involucrada en la influencia emocional de la toma de decisiones. Asimismo, la lesión de la COF se asocia con una respuesta anormal ante los estímulos emocionales y su activación difiere según la valencia emocional de las tareas realizadas. En un estudio se informó que la presencia de lesiones de la COF ventromedial se relaciona con un nivel superior de agresividad en comparación con el hallazgo de lesiones en otras regiones cerebrales. Se postula que la agresión resultante de la disfunción de la COF se debe a la disminución del umbral de activación ante los afectos negativos o a la desregulación emocional. También se informó que la agresividad se relaciona con la incapacidad para inhibir las emociones negativas y con la desregulación del funcionamiento de la amígdala. Otros autores vinculan la agresividad con la CPFDL y la conducta desinhibida no agresiva con la COF.

En estudios recientes se informó que el hemisferio izquierdo está involucrado en la aparición de agresividad en pacientes depresivos. En cambio, la corteza frontal inferior derecha estaría vinculada a la inhibición conductual. También se propuso que el cerebro derecho contribuye a los procesos inhibitorios. Más aun, en una investigación reciente se halló una correlación negativa entre la impulsividad y la activación de la CPFDL derecha.

De acuerdo con lo observado en individuos esquizofrénicos, la vulnerabilidad a presentar conductas agresivas e impulsivas se asocia con una desregulación de los mecanismos de evitación vinculados al funcionamiento del hemisferio derecho. También se informó una relación entre el aumento del volumen de la sustancia gris de la COF izquierda y de la sustancia blanca de la COF bilateral y el incremento del nivel de agresividad en caso de esquizofrenia. Asimismo, se señaló una asociación entre la disminución de la activación parietal inferior derecha y la presencia de violencia en pacientes esquizofrénicos. Es necesario contar con estudios adicionales para conocer el papel de la disfunción de la COF respecto de la agresividad y la impulsividad observadas en la población psiquiátrica.

En el presente estudio se valoró la conducta agresiva en pacientes psiquiátricos y en individuos sin enfermedades psiquiátricas. El objetivo fue evaluar la relación entre la estructura cerebral y la agresividad. Los autores propusieron la existencia de una correlación negativa entre el volumen de la sustancia gris de la COF izquierda y la agresividad, y

de una correlación positiva entre el volumen de la COF derecha y la agresividad.

Pacientes y métodos

Participaron 41 pacientes psiquiátricos graves hospitalizados en servicios de rehabilitación y 19 individuos sin trastornos psiquiátricos que conformaron el grupo de referencia. El grupo de pacientes presentó una media de edad de 40.1 años. La mayoría era de sexo masculino. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de edad y sexo. Los individuos sanos presentaron un nivel educativo significativamente superior en comparación con los pacientes psiquiátricos. El diagnóstico psiquiátrico se evaluó mediante la revisión de las historias clínicas y la realización de entrevistas.

Se llevó a cabo una evaluación neuropsiquiátrica que incluyó la exploración mediante resonancia magnética nuclear (RMN). El grupo de referencia también fue evaluado por medio de RMN y técnicas psicométricas. Los diagnósticos psiquiátricos verificados en el grupo de pacientes fueron esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad, entre otros. Además, 16 de los 41 pacientes reunieron los criterios para el diagnóstico de abuso o dependencia de alcohol. Los pacientes fueron evaluados mediante la *Lifetime History of Aggression Scale-Revised* (LHA-R) dentro de las 2 semanas de exploración con RMN. Por último, el nivel de impulsividad se valoró mediante la *Barratt Impulsivity Scale* (BIS).

Resultados

Los puntajes correspondientes a la agresividad y a las consecuencias de la conducta antisocial fueron significativamente superiores entre los pacientes sin importar el nivel educativo. Al considerar este último no se verificaron diferencias significativas respecto del nivel y la frecuencia de agresión física y verbal entre ambos grupos. La COF izquierda y derecha y el volumen intracraneal total fueron inferiores en los pacientes en comparación con los controles al considerar el nivel educativo de los participantes. Además, el resultado de la subescala de agresión verbal y física de la LHA-R se correlacionó significativamente con el volumen de la COF izquierda. No se verificó el mismo resultado respecto del volumen de la COF derecha. También se verificaron correlaciones significativas entre el volumen de la COF izquierda y el volumen de la COF derecha y el volumen total de la COF y el nivel de agresividad. Los resultados obtenidos no permitieron afirmar la existencia de una correlación positiva entre el volumen de la COF derecha y la agresividad.

El puntaje de la subescala de agresión verbal y física de la LHA-R se correlacionó de manera negativa y significativa con los años de educación y con el resultado de la escala BIS. No se observó una asociación significativa entre el nivel de agresividad y la edad, el sexo o el volumen total intracerebral. Esto permite descartar la influencia de la atrofia cerebral sobre los resultados obtenidos.

El nivel educativo, la impulsividad motora y el volumen de la sustancia gris de la COF izquierda predijeron de manera significativa el puntaje de la subescala de agresión verbal y física de la LHA-R. No se observó una asociación entre el nivel educativo o el resultado de la BIS y el volumen cerebral. El volumen de la COF bilateral fue mayor en las mujeres en comparación con los hombres. Este resultado coincide con lo informado en estudios anteriores. No se halló asociación alguna entre el consumo de alcohol y el nivel de agresividad o los volúmenes cerebrales evaluados.



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

La asociación entre el resultado de la subescala de agresión verbal y física de la LHA-R y el volumen de la COF izquierda se verificó entre los pacientes esquizofrénicos y con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, pero no en presencia de trastorno bipolar. Tampoco se halló una relación significativa entre el resultado de la subescala de agresión verbal y física de la LHA-R y el volumen de la COF bilateral. Dicho resultado no se modificó al considerar el nivel educativo y el resultado de la BIS.

En resumen, los pacientes psiquiátricos presentaron una asociación específica y significativamente negativa entre el volumen de la COF izquierda y la agresividad. Este resultado coincide con la hipótesis planteada por los autores del presente estudio. En cambio, no se observó una asociación positiva estadísticamente significativa entre el volumen de la COF derecha y el nivel de agresividad. Por último, no se registraron correlaciones entre los volúmenes cerebrales y el nivel de agresividad entre los integrantes del grupo de referencia.

Discusión

La información sobre la fisiopatología de la agresividad en la población psiquiátrica general es limitada. No obstante, puede afirmarse que los pacientes psiquiátricos presentan diferencias frente a la población sana en términos de asociación entre los volúmenes cerebrales y la agresividad. Si bien se observó una correlación positiva entre el nivel de agresividad y el volumen de la COF derecha, dicha correlación no resultó estadísticamente significativa. No obstante, los resultados obtenidos permitieron corroborar la existencia de una asociación negativa entre el nivel de agresividad y el volumen de la COF izquierda. Esto se verificó en todos los pacientes excepto en aquellos que presentaban trastorno bipolar. Tampoco se verificó dicha asociación entre los individuos sanos. Si bien en estudios efectuados en pacientes con afecciones neurológicas se observó una relación entre la lesión bilateral de la COF y la disfunción social, en el presente estudio el único indicador significativo de agresividad fue la disminución del volumen de la COF izquierda. La asociación significativa entre el volumen de esta última y el nivel de agresividad permite sugerir que dicha región tiene un papel importante en relación con la aparición de diferentes tipos de agresividad. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios anteriores. También se sugirió que la impulsividad no contribuye a la asociación entre la agresividad y el volumen de la COF. Los autores de este estudio plantearon que la comprensión de las bases neurales de las conductas socialmente inadecuadas requiere la consideración de la interacción entre las cortezas orbitaria y frontal inferior.

Debido al hallazgo de una correlación negativa entre el resultado de la subescala de agresión verbal y física de la LHA-R y el volumen de la sustancia gris de la COF, los investigadores sugieren que la COF ejerce un control ejecutivo sobre la conducta social y emocional. En consecuencia, la disminución de su volumen acarrea alteraciones de la modulación del comportamiento social. Los resultados coinciden con lo informado en estudios previos. La implicación exclusiva de la COF izquierda respecto de la agresividad permite sugerir la existencia de mecanismos explicativos de lateralización. De acuerdo con la teoría del foco regulador existen dos sistemas motivacionales sociocognitivos, el sistema promotor y el sistema preventivo. Mientras que el primero se correlaciona de manera positiva con la activación prefrontal izquierda y de manera negativa con la activación prefrontal derecha, el segundo muestra un patrón inverso. Es decir, los sistemas motivacionales de promoción y prevención se encuentran

lateralizados hacia los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho, respectivamente. En consecuencia, la conexión entre la agresividad y la COF izquierda podría deberse a una desregulación del sistema promotor ubicado en el hemisferio cerebral izquierdo. Dicha desregulación guardaría relación con la dificultad para alcanzar objetivos ideales o manejar la frustración asociada con las diferencias entre los ideales y la realidad, y permitiría explicar la presencia de conductas agresivas en la población psiquiátrica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104219

6 - El Antagonista de los Receptores NMDA Memantina Promueve la Proliferación Celular y la Producción de Neuronas Granulares Maduras en el Hipocampo del Adulto

Maekawa M, Namba T, Uchino S y colaboradores

National Institute of Neuroscience, Tokio, Japón

[NMDA Receptor Antagonist Memantine Promotes Cell Proliferation and Production of Mature Granule Neurons in the Adult Hippocampus]

Neuroscience Research 63(4):259-266, Abr 2009

La administración de memantina resulta en un aumento de la proliferación celular en el hipocampo de animales de experimentación. La estimulación de la neurogénesis se sumaría a la acción neuroprotectora de la droga.

El hipocampo es una estructura cerebral involucrada en funciones cognitivas como el aprendizaje y la memoria, entre otros procesos. Tanto en la región subventricular de los ventrículos laterales como en la circunvolución dentada del hipocampo puede observarse el proceso de neurogénesis. Los progenitores celulares que dan origen a las nuevas neuronas hipocámpicas se generan en la región subgranular y migran hacia la capa de células granulares donde tiene lugar su diferenciación para dar origen a neuronas maduras y funcionales.

En estudios sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) se observó un aumento de la proliferación de progenitores neuronales en la circunvolución dentada hipocámpica. No obstante, también se informó que la supervivencia de dichos progenitores se ve afectada en caso de EA. La estimulación de la neurogénesis es una estrategia terapéutica empleada en caso de EA destinada a reemplazar las neuronas muertas o disfuncionales por otras neuronas que sean funcionales. Entre los agentes empleados para estimular la neurogénesis se incluyen los factores de crecimiento, los neurotransmisores, los antidepresivos y la memantina.

La memantina es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que tiene efectos de neuroprotección y resulta útil para el tratamiento de los pacientes con EA. No obstante, su mecanismo de acción neurobiológico no es comprendido en su totalidad. En estudios efectuados en animales de experimentación se observó que la memantina aumenta la proliferación celular en la circunvolución dentada y en la zona subventricular. No obstante, se desconoce el destino de las células nuevas generadas por la administración de memantina. El presente

estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células nuevas generadas en la circunvolución dentada del hipocampo en animales de experimentación tratados con memantina.

Materiales y métodos

Se emplearon ratones macho de 3 y 12 meses de vida. Los primeros recibieron una inyección intraperitoneal de 10 o 50 mg/kg de memantina. En cambio, los ratones de 12 meses recibieron una dosis de 50 mg/kg de la droga. Además se incluyó un grupo control de ratones que fueron inyectados con solución salina. Transcurridos tres días desde la inyección, los ratones recibieron tres dosis de 75 mg/kg de 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU) separadas por un lapso de 2 horas. Por último, los animales fueron sacrificados luego de 1, 7 o 28 días de la inyección de BrdU. El tejido cerebral de los ratones fue preparado para su análisis inmunohistoquímico. Para efectuar dicho análisis se emplearon anticuerpos monoclonales contra la forma polimérica de ácido siálico de la molécula de adhesión celular neural (PSA-NCAM) y contra la BrdU. También se utilizaron anticuerpos contra las proteínas neuronales NeuN, Prox1 y calbindina D-28k. Por último, se estimó la cantidad total de células BrdU positivas (BrdU+) ubicadas en la circunvolución dentada.

Resultados

La inyección de 50 mg/kg de memantina se asoció con un aumento significativo de la cantidad total de células BrdU+. En cambio, no se verificaron diferencias significativas al respecto entre los ratones tratados con 10 mg/kg de la droga y el grupo control. La mayoría de las células BrdU+ se localizaron en la región subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo. La inyección de 50 mg/kg de memantina originó la proliferación de células progenitoras de estirpe neural ya que resultaron positivas para la detección de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). No se observó una diferencia significativa entre el grupo tratado con 50 mg/kg de memantina y el grupo control en términos de cantidad de células BrdU+ que expresaban la GFAP. También se detectaron progenitores no neurales BrdU+ fuera de la región subgranular de la circunvolución dentada pero no se tuvieron en cuenta al evaluar los resultados del presente estudio. Los hallazgos permiten sugerir que casi todas las células proliferantes detectadas luego de administrar la dosis más elevada de memantina eran progenitoras.

En segundo lugar se evaluó la supervivencia de las células BrdU+ de la región subgranular de la circunvolución dentada. Luego de 1, 7 y 28 días de administración de 50 mg/kg de memantina, la cantidad de células BrdU+ aumentó 2.1, 3.4 y 6.8 veces. No se observaron diferencias significativas al respecto entre el grupo tratado con 10 mg/kg de la droga y el grupo control. Se verificó un aumento de la cantidad de células BrdU+ luego de 28 días de la administración de 50 mg/kg de memantina en las regiones anterior, medial y posterior de la región subgranular de la circunvolución dentada. Estos resultados permiten afirmar que el empleo de 50 mg/kg de memantina promueve la proliferación y la supervivencia celular en la región subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo.

Con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con memantina sobre la generación de neuronas en la

circunvolución dentada se efectuó un análisis inmunohistoquímico con anticuerpos marcadores de células neuronales luego de 7 y 28 días de inyectar el BrdU. Transcurridos 7 días de la inyección se observó una disminución leve del porcentaje de células BrdU+ que expresaban PSA-NCAM en comparación con el grupo de referencia. No obstante, la administración de memantina no afectó la expresión de NeuN, Prox1 o calbindina D-28k. La inyección de 50 mg/kg de memantina se asoció con un aumento significativo de la cantidad de células NeuN+/BrdU+ y Prox1+/BrdU+ luego de 28 días de la aplicación de BrdU. Dicho tratamiento también se relacionó con un incremento de la cantidad de nuevas neuronas calbindina D-28k+ luego de 28 días de la inyección de BrdU. Estos hallazgos permiten afirmar que el tratamiento con memantina se asoció con un aumento de la generación de neuronas nuevas en la circunvolución dentada.

En estudios anteriores se informó que la producción de neuronas nuevas en la circunvolución dentada tiene lugar en animales de edad avanzada. En el presente trabajo se evaluó el efecto del tratamiento con memantina sobre la proliferación celular en los animales de 12 meses de edad. Como resultado se observó que la administración de 50 mg/kg de memantina provocó un aumento significativo de la cantidad de células BrdU+ en la región subgranular del hipocampo. Estos hallazgos permiten corroborar lo informado en estudios previos respecto del aumento de la proliferación celular asociado con la administración de memantina a pesar de la edad avanzada de los animales de experimentación utilizados.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la administración de memantina resulta en un aumento de la proliferación celular en el hipocampo de animales de experimentación jóvenes o de edad avanzada. Además, las células que proliferaron luego de la inyección de memantina se diferenciaron en neuronas granulares maduras. Estos hallazgos coinciden con lo informado en estudios anteriores sobre el efecto de los antagonistas NMDA sobre la proliferación de las células hipocámpicas. En esta investigación se verificó una disminución leve de la cantidad de neuronas inmaduras que expresaban PSA-NCAM al administrar 50 mg/kg de memantina. Por este motivo, los autores sugirieron que la velocidad de maduración de las neuronas nuevas difiere según se considere al grupo control o al grupo tratado con 50 mg/kg de memantina. No obstante, transcurridos 28 días de la inyección de BrdU, las neuronas nuevas alcanzaron el mismo nivel de maduración que las neuronas del grupo de referencia. Es posible que la administración de memantina tenga un efecto duradero sobre la estimulación de la proliferación de progenitores neurales y que el empleo de dosis elevadas de la droga aumente la proliferación de progenitores no neurales. No obstante, los resultados obtenidos no permiten corroborar estas hipótesis. Los autores plantean la posibilidad de que la administración de una dosis de memantina provoque un incremento de la supervivencia de las células BrdU+.

La mayoría de las drogas disponibles para el tratamiento de entidades neurodegenerativas como la EA tienen un efecto neuroprotector o inhiben la muerte celular. Esto disminuye la progresión de la enfermedad pero no mejora el cuadro clínico en términos de déficit cognitivo y fisiológico. La utilización de memantina tiene como objetivo estimular la producción de neuronas funcionales y reparar los circuitos neuronales. También se postula que las neuronas generadas luego de la administración de

memantina serían integradas en los circuitos neurales hipocámpicos.

Se desconocen los mecanismos moleculares asociados con la estimulación de la neurogénesis vinculada a la administración de antagonistas NMDA. Es posible que dicho efecto se relacione con el factor de crecimiento derivado de cerebro (BDNF). Según lo informado en un estudio efectuado en animales de experimentación, la administración intraperitoneal de 50 mg/kg de memantina estimula la expresión de BDNF y de su receptor trkB en el hipocampo. A su vez, el BDNF favorece la neurogénesis hipocámpica ante la administración de antidepresivos y otras circunstancias. Por lo tanto, el BDNF podría intervenir en el mecanismo de acción de la memantina sobre la neurogénesis hipocámpica. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

Conclusión

La administración de una única dosis de 50 mg/kg de memantina por vía intraperitoneal estimula la proliferación de progenitores neurales y la producción de neuronas granulares maduras en el hipocampo de animales de experimentación. Esto permite sugerir que la estimulación de la neurogénesis se suma al mecanismo de acción neuroprotector de la droga.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/104222

7 - Dieciocho Meses de Tratamiento Farmacológico Antidepresivo: Predicción de Recaídas y Recuperación

Mulder R, Frampton C, Luty S, Joyce P

University of Otago, Christchurch, Nueva Zelanda

[Eighteen Months of Drug Treatment for Depression: Predicting Relapse and Recovery]

Journal of Affective Disorders 114(1-3):263-270, Abr 2009

El seguimiento y la continuidad de la farmacoterapia a largo plazo en caso de depresión son cuestiones fundamentales dada la naturaleza crónica de la enfermedad.

La respuesta de los pacientes con depresión ante la administración de antidepresivos es heterogénea. El modo de respuesta al tratamiento farmacológico es un parámetro relevante desde el punto de vista clínico. Asimismo, las características de los pacientes que predicen la respuesta a la farmacoterapia en términos de recuperación, recaídas y recurrencias son de importancia aunque difíciles de identificar. En estudios anteriores sobre los factores predictores de respuesta al tratamiento antidepresivo a largo plazo se informó que la presencia de síntomas residuales luego de la terapia se asocia con un riesgo elevado de recaídas. Asimismo se señaló que la ausencia de remisión luego de 6 semanas de tratamiento es un predictor significativo en la evolución. También se halló que la respuesta temprana es el predictor más importante de evolución luego de 6 meses de farmacoterapia.

El estudio prospectivo *Christchurch Outcome of Depression* se llevó a cabo en sujetos con depresión que recibieron tratamiento farmacológico durante un período

de 18 meses. En el presente trabajo se evaluó la evolución de los pacientes entre los 6 y los 18 meses de terapia. Se prestó especial atención a la relación entre la respuesta al tratamiento durante los primeros 6 meses y el curso de la enfermedad durante los 12 meses posteriores. Por último, se consideró el efecto de factores relacionados con la personalidad y la enfermedad.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes de 18 años o más que reunían los criterios incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III-R) para el diagnóstico de depresión. Todos habían recibido tratamiento con antidepresivos. La evaluación inicial se llevó a cabo mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R* (SCID). Además se aplicó la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) y la escala *Clinical Global Impression* (GCI). Los participantes completaron cuestionarios autoaplicados como la *Hopkins Symptom Checklist* (SCL-90) y el *Temperament and Character Inventory* (TCI). Para evaluar la presencia de trastornos de la personalidad se utilizó la SCID-II.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir fluoxetina o nortriptilina. Una vez cumplidas las primeras 6 semanas de tratamiento la media de la dosis de las drogas empleadas fue 28.1 mg/día y 93.5 mg/día, respectivamente. Las consultas médicas se efectuaron con una frecuencia mínima semanal. El objetivo de dichas consultas fue optimizar el tratamiento, estimular el cumplimiento terapéutico, valorar la evolución y proveer a los participantes información acerca de los trastornos depresivos. En presencia de mejorías luego de 6 semanas de tratamiento, los pacientes continuaron el mismo esquema. En ausencia de respuesta y de contraindicaciones se administró la droga alternativa y en caso de fracasar este esquema se emplearon ambos fármacos de manera combinada. Por último, en ausencia de respuesta al tratamiento combinado los profesionales administraron otra droga antidepresiva o potenciaron el tratamiento con litio. Todos los pacientes que respondieron al tratamiento antidepresivo fueron alentados para cumplirlo durante un período mínimo de 6 meses.

Transcurridos 6 meses de tratamiento, los participantes fueron entrevistados mediante la SCID. Además, se aplicó la MADRS, la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), la escala CGI, el TCI y el SCL-90. Se llevó a cabo la evaluación de cada caso por separado para determinar el curso de la enfermedad durante el período de 6 meses según el resultado de la MADRS y de la escala CGI. Dicho curso se definió como bueno, fluctuante o malo. La remisión se definió en presencia de un puntaje de 1 o 2 en la escala CGI durante 2 a 8 semanas. Si dicho puntaje se mantenía más de 8 semanas, se consideró que el paciente se hallaba recuperado.

En presencia de un primer episodio depresivo y buena respuesta terapéutica luego de 6 meses se redujo la medicación de manera paulatina hasta finalmente interrumpirla. En caso de depresión crónica o recurrente el tratamiento se mantuvo. Los pacientes fueron evaluados periódicamente durante la terapia. Luego de 12 y 18 meses de estudio se efectuaron entrevistas para determinar si los participantes habían reunido los criterios de depresión mayor durante un período mínimo de 2 semanas durante los 6 meses anteriores. Por último, se valoró la presencia de recaídas y la recuperación de los pacientes.

Resultados

Participaron 195 pacientes de una media de edad de 31.6 años. El 57% eran del sexo femenino y 60% no

habían recibido antidepresivos con anterioridad. De acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-IV, el 10% tenía trastorno bipolar tipo II, el 44% padecía un cuadro de melancolía, el 8% sufría depresión atípica, el 62% presentaba depresión recurrente y el 64%, depresión crónica. Las medias (\pm DE) iniciales de los puntajes de la MADRS y de la HAMD fueron 31 (\pm 6.6) y 19.9 (\pm 4.4), respectivamente.

Luego de 6 meses de seguimiento la cantidad de participantes se redujo a 175. El 66% seguía en terapia con fluoxetina o nortriptilina y el 13% había decidido interrumpir la medicación o presentaba una tolerabilidad inadecuada al tratamiento. El 21% restante recibía tratamiento combinado u otras medicaciones. Transcurridos 18 meses fue posible evaluar al 94% de los 175 sujetos que habían sido evaluados a los 6 meses de estudio. Según los resultados, el 49% de los pacientes no se hallaba en tratamiento farmacológico y el resto recibía diferentes drogas, generalmente fluoxetina o nortriptilina.

A los 6 meses de la farmacoterapia un total de 123 sujetos presentaba recuperación clínica. No obstante, el 46% de ellos padeció una recaída durante los 12 meses siguientes. La recaída se verificó entre los pacientes que tenían antecedentes de depresión recurrente, recuperación incompleta o síntomas residuales a los 6 meses de tratamiento. En términos de características de la personalidad, los sujetos que presentaron recaídas mostraban un nivel superior en la dimensión evitación del daño y un nivel inferior de autonomía en el TCI y síntomas de trastorno evitativo y esquizotípico. Las variables relacionadas con el riesgo de recaídas fueron la evitación del daño y la recuperación clínica insuficiente.

Un total de 13 de los 38 pacientes que presentaban depresión a los 6 meses de tratamiento se recuperaron durante los 12 meses posteriores. No se identificaron predictores de recuperación a los 6 meses de estudio. Luego de 18 meses de tratamiento el 84% de los participantes se habían recuperado. No obstante, el 42% de ellos presentó recaídas. Además, el 8% alcanzó la remisión pero no la recuperación y el 8% presentó síntomas depresivos durante los 18 meses de terapia. Por último, el 37% de los pacientes logró mantener la recuperación a los 18 meses de tratamiento.

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio coinciden con lo señalado en trabajos anteriores. Por ejemplo, en una investigación efectuada por el *National Institute of Mental Health* (NIMH) se informó que el índice de recurrencias de depresión transcurridos 10 meses desde la recuperación es del 39%. Esto se verificó a pesar de que el 75% de los pacientes había respondido al tratamiento luego de 18 meses. Del mismo modo, en otro estudio se registró que el 80% de los pacientes con depresión lograba recuperarse luego de 15 meses de tratamiento, pero el 40% recaía transcurridos 10 meses desde la recuperación. En el estudio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR-D) se halló un índice acumulativo de remisión del 67% y un índice de recaídas luego de 12 meses de tratamiento del 50% al 70%. Los resultados mencionados permiten sugerir que el pronóstico relacionado con la presencia de un episodio depresivo es bueno pero la evolución luego de la recuperación es heterogénea.

La aparición de recaídas depresivas se relacionó de manera significativa con el antecedente de depresión recurrente, la presencia de síntomas residuales y una recuperación inestable durante los primeros 6 meses de tratamiento antidepresivo. En general, los resultados

coinciden con lo informado en estudios anteriores. Se verificó una asociación entre el riesgo de recaídas y el nivel elevado de evitación del daño, el nivel bajo de autonomía y la presencia de síntomas de trastorno de la personalidad evitativo y esquizotípico. La evitación del daño se relaciona con el nivel de neuroticismo. En coincidencia, existe información abundante sobre la relación entre el neuroticismo y la aparición de recaídas y evolución desfavorable en pacientes depresivos. El nivel bajo de autonomía también se asociaría con una evolución desfavorable en pacientes con bulimia nerviosa. Asimismo, los síntomas característicos del trastorno evitativo de la personalidad se relacionan con un nivel elevado de evitación del daño. No existe información respecto de la asociación entre el riesgo de recaídas y los síntomas característicos del trastorno esquizotípico de la personalidad.

No se identificaron factores predictores de la recuperación de los pacientes que presentaban depresión a los 6 meses de tratamiento. Es posible que este resultado se relacione con la cantidad limitada de participantes. Según lo observado en el presente estudio, 8 de los 20 pacientes que no respondieron luego de 6 meses de tratamiento se recuperaron. Los resultados coinciden con lo informado en estudios anteriores sobre la recuperación de los sujetos depresivos luego de un período prolongado de tratamiento.

El seguimiento y la continuidad del tratamiento a largo plazo en caso de depresión son cuestiones fundamentales dada la naturaleza crónica de la enfermedad. Es necesario contar con estrategias para mantener la recuperación de los pacientes y lograr un tratamiento exitoso de los síntomas residuales. Es probable que la mitad de los pacientes que logra la recuperación presente una recaída depresiva y requiera un cambio del abordaje terapéutico. Se estima que el 40% de los sujetos que no responde luego de 6 meses de tratamiento puede recuperarse durante el año siguiente. Por lo tanto es fundamental mantener la continuidad del tratamiento.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que sólo se incluyeron pacientes ambulatorios con depresión moderada o moderada a grave. Esto limita la generalización de los resultados a sujetos con dichas características. Además, no es posible evaluar la eficacia relativa de las drogas ya que no se incluyó un grupo de referencia que recibiera con placebo.

Conclusión

Si bien la mayoría de los pacientes depresivos se recupera al recibir farmacoterapia, en muchos casos el cuadro clínico empeora nuevamente durante los primeros 12 meses de tratamiento. La aparición de recaídas puede predecirse al evaluar las características de personalidad y de respuesta temprana al tratamiento. Puede considerarse entonces que la depresión es una entidad recurrente que requiere el diseño de estrategias terapéuticas que permitan su tratamiento adecuado.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/104213

Novedades seleccionadas

8 - Diagnóstico y Tratamiento de los Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Grave

Voisin T, Vellas B

Drugs & Aging 26(2):135-144, 2009

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo, entre otros signos y síntomas. No obstante, durante las últimas etapas de la enfermedad dicho deterioro no constituye la característica predominante. En cambio, puede observarse un deterioro funcional combinado con sintomatología neuropsiquiátrica significativa. Esto se asocia con un aumento de la frecuencia de institucionalización y del costo inherente al cuidado de los pacientes. La definición precisa de enfermedad de Alzheimer grave no es simple y debe incluir indicadores de trastornos funcionales y cognitivos. Los autores sugieren considerar que un paciente con enfermedad de Alzheimer cursa un cuadro grave en presencia de un puntaje menor de 10 en la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y mayor o igual a 6 en la *Global Deterioration Scale* (GDS).

La demencia se caracteriza por un deterioro cognitivo, neuropsiquiátrico y funcional progresivo e inevitable. Dicha progresión puede ser gradual o más rápida. Este último cuadro se verifica en caso de demencia de origen vascular. Los estadios avanzados de la demencia se observan con una frecuencia elevada y afectan significativamente la vida del paciente y sus cuidadores. A esto debe sumarse el costo económico que suponen. En este contexto, el propósito del tratamiento debe ser mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

La demencia grave se identifica por el empeoramiento de la mayoría de los trastornos que presenta el paciente con el consiguiente efecto negativo sobre los cuidadores. Los síntomas conductuales y psicológicos como la agitación y la agresividad son más frecuentes y graves que en las etapas más tempranas de la enfermedad. A esto se suma la necesidad de institucionalización que surge en numerosos casos. Por último, a la hora de planificar el tratamiento deben tenerse en cuenta cuestiones éticas asociadas con la atención de un paciente grave.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno progresivo que finaliza en un cuadro muy grave. Durante la etapa de gravedad moderada, el paciente presenta alteraciones en su desempeño social y cotidiano y pierde su autonomía. Este cuadro implica la necesidad de cuidados especiales en el hogar, o la institucionalización. A esto se suma la falta de conciencia de enfermedad o la ausencia de habilidades verbales para comunicar dicha conciencia por parte del enfermo. Al sobrevenir el estadio grave de la enfermedad, el paciente pierde totalmente su autonomía y presenta desórdenes conductuales acentuados. Sus relaciones interpersonales son pobres, aunque las emociones están presentes. A nivel cognitivo, se afecta tanto la memoria reciente como la remota. El lenguaje se desestructura con menor fluidez verbal, ecolalia, perseveración y respuestas verbales estereotipadas. La comunicación verbal y la comprensión del discurso ajeno son dificultosas. Además, el paciente se encuentra totalmente desorientado y presenta un compromiso significativo de las funciones ejecutivas.

La progresión de la enfermedad se caracteriza por un aumento de la prevalencia de trastornos conductuales como la agitación. En los estadios moderados de la enfermedad de Alzheimer, la agitación se relaciona principalmente con la ansiedad. No obstante, a medida que el cuadro avanza, la

agitación se convierte en un síntoma relacionado con factores psicóticos. Se estima que, en promedio, el 28% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan alucinaciones. No obstante, su evaluación es difícil debido a la incapacidad del enfermo para verbalizarlas. Los delirios también son frecuentes y los síntomas depresivos pueden observarse hasta en el 35% de los casos. Debe considerarse que la depresión observada en estos pacientes puede tener características atípicas. Otro síntoma de difícil evaluación es la ansiedad. La agresividad se observa en el 35% a 55% de los casos. También puede verificarse la presencia de vocalización alterada.

Los síntomas extrapiramidales se presentan hasta en el 65% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer grave. Debe considerarse que dichos síntomas pueden deberse a la asociación entre esta afección y la demencia por cuerpos de Lewy. La coordinación motora también se ve afectada durante los estadios avanzados de la enfermedad. Esto puede resultar en dificultades para deambular y permanecer de pie. El avance de la afección ocasiona la pérdida del control motor y la postración en alrededor del 40% de los casos. Las dificultades motoras aumentan el riesgo de caídas. También pueden observarse dificultades para deglutir alimentos y afectación de la conducta alimentaria. Esto predispone a la desnutrición, disminución ponderal e inmunodeficiencia, con el consiguiente aumento del riesgo de infecciones y muerte.

El nivel de gravedad de los pacientes con demencia puede evaluarse mediante la MMSE, la GDS y la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR). No obstante, dichas escalas no permiten evaluar los síntomas conductuales y psicológicos que son frecuentes durante los últimos estadios de la enfermedad de Alzheimer. Además, debe tenerse en cuenta la aparición de afecciones médicas ya que deterioran aun más la calidad de vida y disminuyen la supervivencia. Entre dichas entidades se incluye la malnutrición, la disfunción motora y los crisis epilépticas y el mioclonos. La MMSE puede ser de utilidad para evaluar la gravedad de la enfermedad de Alzheimer ya que los trastornos cognitivos generalmente se correlacionan con afecciones psicológicas y conductuales, entre otras.

Los pacientes con demencia grave deben ser evaluados de manera regular y exhaustiva. Los trastornos cognitivos pueden valorarse mediante escalas como la GDS y la CDR. Debe considerarse la aplicación de la MMSE ya que permite la evaluación del funcionamiento cognitivo y de la gravedad del enfermo. No obstante, en pacientes muy graves, la MMSE no resulta adecuada y en su lugar puede emplearse la *Severe Impairment Battery* (SIB). Las capacidades funcionales de los sujetos con demencia grave se deterioran de manera progresiva. Su evaluación puede llevarse a cabo mediante la escala *Disability Assessment for Dementia* (DAD) y la *Functional Assessment Staging Tool*. En los casos más graves puede resultar de mayor utilidad aplicar escalas más nuevas como la *Alzheimer Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Severe Scale* (ADCS-ADL-severe). Asimismo, el desempeño cotidiano puede valorarse mediante la *Activities of Daily Living Scale* (ADL) y la *Instrumental ADL Scale*.

El *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) es de utilidad para evaluar los síntomas psicológicos y conductuales. En este



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

sentido también puede considerarse la aplicación del *Cohen-Mansfield Agitation Inventory*. Se recomienda complementar la aplicación de dichas herramientas con la evaluación clínica directa del paciente. También es importante valorar la presencia de trastornos físicos comórbidos mediante una evaluación gerontológica completa. Por último, es necesario considerar el efecto subjetivo y objetivo de la enfermedad sobre los cuidadores ya que puede tener consecuencias sobre las condiciones de vida del paciente. Con dicho fin puede ser de utilidad la aplicación de la *Zarit Burden Interview*.

En caso de demencia grave, el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente y su cuidador. La información respecto de las intervenciones terapéuticas no farmacológicas en caso de enfermedad de Alzheimer grave es escasa. Según lo informado, las estrategias terapéuticas destinadas a mejorar los aspectos conductuales y satisfacer las necesidades de los pacientes y sus cuidadores pueden ser útiles. El ejercicio físico puede disminuir el nivel de dependencia y tener un efecto positivo sobre el estado nutricional y la supervivencia. Las intervenciones no farmacológicas son beneficiosas ya que permiten disminuir la necesidad de administrar drogas con efectos adversos. No debe omitirse la educación y el apoyo a los cuidadores ya que esto mejorará la atención brindada.

El tratamiento farmacológico con inhibidores de la colinesterasa en caso de demencia grave fue evaluado en pocos estudios. Según los resultados obtenidos, la administración de donepecilo resulta en un beneficio que puede medirse con la escala *Clinician's Interview Based Impression of Change with caregiver input* (CIBIC-Plus), la SIB y la *ADCS-ADL-severe*, entre otras. Los resultados de la administración de galantamina y rivastigmina fueron similares a los observados al emplear donepecilo. La eficacia del antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), memantina, en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fue verificada mediante la aplicación de las escalas *ADCS-ADL-severe*, CIBIC-Plus y SIB. Asimismo, se informó la utilidad del tratamiento combinado con memantina y donepecilo. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

La autorización del empleo de las diferentes drogas disponibles para el tratamiento de los sujetos con demencia varía según el estadio de la enfermedad y el país en cuestión. Por ejemplo, los inhibidores de la colinesterasa fueron aprobados para tratar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Si bien se demostró la utilidad del donepecilo en sujetos con patología grave, dicha utilización no fue aprobada por todos los organismos reguladores. No obstante, la droga se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer grave por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU.

La memantina fue la primera droga aprobada específicamente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderadamente grave a grave. Su administración resulta eficaz, segura y adecuadamente tolerada como monoterapia o en combinación con inhibidores de la colinesterasa. Se recomienda evaluar cada caso en particular para decidir el fármaco a administrar. Algunos autores sugieren que ante la falta de eficacia de los inhibidores de la colinesterasa se considere la administración de memantina. Sin embargo, otros autores refieren preferencia por el tratamiento combinado con ambos agentes.

Los desórdenes conductuales pueden ser difíciles de tratar, afectan significativamente la atención del paciente por parte de los cuidadores y predisponen a la institucionalización. Resulta importante evaluar los síntomas conductuales antes de administrar un psicofármaco ya que pueden existir causas subyacentes como el dolor o el síndrome confusional. Las intervenciones sobre el entorno y los vínculos del enfermo deben preceder cualquier tratamiento farmacológico. Esto incluye la educación de los cuidadores sobre la enfermedad y su progresión y el suministro de un medio ambiente apropiado para el paciente. Al prescribir un psicofármaco debe evaluarse el riesgo y beneficio asociado con su administración. Los antipsicóticos son empleados con frecuencia en personas con demencia que presentan trastornos en la conducta. Siempre se debe intentar el tratamiento con la dosis mínima efectiva durante un período limitado. Además, debe vigilarse la aparición de efectos adversos y la eficacia del tratamiento de manera periódica.

Los pacientes con demencia grave deben recibir una evaluación nutricional mensual que permita obtener una curva de seguimiento del peso corporal. En presencia de malnutrición puede ser necesario modificar la dieta del paciente y administrar suplementos o dietas hipercalóricas o hiperproteicas. Asimismo, es fundamental evaluar la presencia y el tratamiento de las comorbilidades médicas agudas o crónicas. Por último, se destacan las intervenciones destinadas a mejorar la calidad de atención por parte de los profesionales y de los cuidadores. Dichas estrategias incluyen programas de entrenamiento, apoyo a los equipos de trabajo, estimulación cognitiva y resocialización de los pacientes en centros de día y apoyo psicológico a los cuidadores, entre otras.

La progresión de la enfermedad de Alzheimer conduce invariablemente a un cuadro grave que afecta tanto a los pacientes como a sus allegados. Desafortunadamente, los estudios sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con demencia grave son escasos. Es necesario efectuar estudios al respecto para mejorar la calidad del tratamiento de las personas con demencia grave. Dicho tratamiento debe ser integral y multidisciplinario y requiere la participación de profesionales de la salud con un nivel adecuado de conocimiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103725

9 - El Futuro de los Trastornos de la Personalidad en el DSM-V

Skodol A, Bender D

American Journal of Psychiatry 166(4):388-391, Abr 2009

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) presenta limitaciones relacionadas con la conceptualización categorial de los trastornos de la personalidad. Dichas limitaciones resultan en la coexistencia excesiva de diferentes trastornos y en una heterogeneidad clínica considerable entre pacientes que reciben un mismo diagnóstico. Asimismo, el límite entre el funcionamiento normal y patológico de la personalidad resulta arbitrario y la utilidad diagnóstica del manual resulta insuficiente. Esto se debe a que la mayoría de los cuadros detectados en la práctica clínica se corresponden con el diagnóstico de trastorno de la personalidad no especificado. De acuerdo con

lo antedicho, es necesario revisar los criterios incluidos en el DSM y evaluar a los pacientes con minuciosidad para aumentar la utilidad del manual y mejorar la atención clínica.

En trabajos anteriores se informó la necesidad de reevaluar el abordaje diagnóstico categorial de los trastornos mentales. Según lo hallado en estudios epidemiológicos y clínicos, la frecuencia de comorbilidad entre trastornos incluidos en el mismo eje o en ejes diferentes del DSM es elevada. Además, la estabilidad diagnóstica a corto plazo resulta limitada. A esto debe sumarse la falta de tratamientos específicos para cada trastorno. Es necesario considerar si los trastornos mentales deberían ser evaluados en términos de dimensiones psicopatológicas en lugar de utilizar un abordaje categorial. Esto incluye a los trastornos de la personalidad. A pesar de las limitaciones relacionadas con la utilización de abordajes diagnósticos categoriales, los modelos dimensionales no son empleados frecuentemente por los profesionales. En cambio, se utiliza un modelo según el cual un determinado concepto diagnóstico es utilizado para describir al paciente en términos de cuadro clínico, tratamiento y pronóstico.

Se llevó a cabo un estudio para comparar la utilidad clínica de los abordajes dimensionales "centrados en las variables" o basados en las características del paciente frente a los abordajes sindrómicos o "centrados en el sujeto" para diagnosticar a los sujetos con trastornos de la personalidad. Los abordajes que ponderan las características de los pacientes incluyen la descripción del sujeto en términos de rasgos individuales de personalidad. Este tipo de abordaje concuerda más con la comorbilidad entre diferentes trastornos de la personalidad ya que incluye dimensiones continuas múltiples que pueden variar en un mismo paciente. Además, permiten la descripción de la personalidad de cualquier individuo. En cambio, los abordajes sindrómicos incluyen la comparación de las características de los pacientes frente a un prototipo de personalidad. En este caso, el nivel de concordancia descriptiva se clasifica mediante una escala dimensional.

Los abordajes mencionados pueden ser representados por el *Five Factor Model* (FFM), de funcionamiento general de la personalidad o por prototipos dimensionales elaborados sobre la base del DSM-IV y el *Shedler-Western Assessment Procedure-200* (SWAP-200). De acuerdo con el FFM, la presencia de trastornos de la personalidad generalmente coincide con el nivel elevado de neuroticismo. No obstante, cada trastorno de la personalidad tiene características particulares. Por ejemplo, el trastorno límite de la personalidad se caracteriza por un nivel bajo de cordialidad y escrupulosidad. El FFM se utilizó para evaluar la estabilidad de la personalidad durante la vida del individuo y su afectación según el sexo, el temperamento infantil y los sucesos vitales. Según lo informado, los abordajes dimensionales son de mayor utilidad en comparación con la aplicación de los criterios categoriales del DSM. No obstante, aún debe definirse el abordaje dimensional más útil. De acuerdo con los resultados de un estudio anterior, la consideración de los rasgos de personalidad en ausencia del contexto clínico resulta demasiado ambigua para efectuar un diagnóstico correcto. Es decir, si bien puede describirse la personalidad del paciente mediante el FFM, la interpretación de dichos rasgos en términos sindrómicos es difícil.

Es necesario evaluar diferentes cuestiones a la hora de elaborar el DSM-V. Por ejemplo, debe precisarse qué distingue a los trastornos de la personalidad de otras entidades psicopatológicas. En segundo lugar es necesario evaluar si la psicopatología de la personalidad puede definirse mejor mediante representaciones dimensionales de categorías diagnósticas o al considerar los extremos de una dimensión de funcionamiento general de la personalidad. También debe valorarse la utilidad de incluir a los trastornos de la personalidad en el eje II y la importancia clínica de la evaluación de la personalidad al considerar el resto de los dominios diagnósticos.

El sistema diagnóstico del DSM-V debería permitir la caracterización de la personalidad y de la psicopatología del paciente de una forma simple para ser empleado en la práctica clínica. Dado que los profesionales generalmente consideran la coincidencia del cuadro clínico con modelos predefinidos, la inclusión de prototipos puede ser de utilidad. Se propone que a la hora de elaborar el DSM-V se aprovechen las ventajas que brindan los modelos dimensionales frente a los modelos categoriales para diagnosticar a los sujetos con trastornos de la personalidad. Esto incluye la evaluación del funcionamiento general de la personalidad y la consideración de prototipos principales de personalidad. Asimismo, el manual debe permitir la descripción de los pacientes que no presentan trastornos de la personalidad o que tienen un trastorno que no coincide con prototipos predefinidos. También se destaca la importancia de considerar el funcionamiento adaptativo de los individuos. Son necesarios estudios adicionales para determinar el modo más adecuado de evaluación de la personalidad y sus afecciones mediante el DSM-V.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104203

10 - Utilidad de la Quetiapina para la Terapia de Mantenimiento en Pacientes con Trastorno Bipolar Tipo I

Suppes T, Vieta E, Paulsson B y colaboradores

American Journal of Psychiatry 166(4):476-488, Abr 2009

Es sabido que los sujetos con trastorno bipolar tipo I requieren tratamiento crónico y que la presencia de episodios múltiples tiene consecuencias significativas. Asimismo, el tratamiento inadecuado tiene consecuencias funcionales y se relaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, es fundamental conocer las estrategias terapéuticas más adecuadas para prevenir las recurrencias y mejorar la calidad de vida de los pacientes bipolares.

En algunos casos se recomienda el empleo de antipsicóticos atípicos en combinación con estabilizadores del estado de ánimo o antidepresivos para la terapia de mantenimiento de los pacientes bipolares. No obstante, es necesario contar con estudios adicionales al respecto. La presente investigación se llevó a cabo con el propósito de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con quetiapina en combinación con litio o divalproato en individuos con trastorno bipolar tipo I. Los autores plantearon la hipótesis de que la administración de quetiapina en combinación con litio o divalproato sería superior en comparación con la monoterapia con cualquiera de ellos para prevenir la aparición de episodios recurrentes. El presente fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de

grupos paralelos y a doble ciego. Se comparó el tratamiento con quetiapina combinada con litio o divalproato frente a la administración de placebo junto con dichos estabilizadores del estado de ánimo. Participaron pacientes adultos que reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I. El período inicial de tratamiento abierto consistió en la administración de quetiapina en combinación con litio o divalproato durante 12 a 36 semanas. El objetivo de esta fase inicial fue lograr la estabilización del cuadro clínico durante 12 semanas para participar de la fase de tratamiento a doble ciego. Dicha estabilización se verificó mediante la aplicación de la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Luego de la distribución aleatoria, los participantes recibieron quetiapina o placebo en combinación con litio o divalproato. Las dosis de las drogas se ajustaron según el cuadro clínico de cada paciente y la tolerabilidad.

El parámetro principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de una recurrencia de naturaleza mixta, maníaca o depresiva. En segundo lugar se consideró el tiempo registrado hasta la aparición de una recurrencia de manía o depresión. También se evaluó la conformidad de los pacientes con el tratamiento con quetiapina y la gravedad de los nuevos episodios. Las escalas empleadas en este caso fueron la YMRS, la MADRS, la *Clinical Global Impression* (CGI) y la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Para valorar el funcionamiento y la calidad de vida de los participantes se emplearon la *Sheehan Disability Scale* y el *Psychological Well-Being Index*, respectivamente.

La seguridad del tratamiento se valoró según la aparición de eventos adversos y los resultados de los parámetros de laboratorio, electrocardiográficos y de la evaluación física de los pacientes. También se consideró la interrupción del tratamiento debida a la aparición de eventos adversos. Para valorar la aparición de síntomas extrapiramidales se aplicó la *Simpson-Angus Scale*, la *Barnes Akathisia Rating Scale* y la *Abnormal Involuntary Movement Scale*.

La población por intención de tratar incluyó un total de 623 pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio. En el momento de la aleatorización no se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con quetiapina y el grupo que recibió placebo en términos de características demográficas y gravedad de la enfermedad. La media de dosis de quetiapina empleada durante el tratamiento a doble ciego fue 519 mg/día. La duración promedio del tratamiento con quetiapina o placebo fue de 240 y 178 días, respectivamente. En cuanto a la administración de estabilizadores del estado de ánimo, el 42.5% y 57.5% de los pacientes recibió litio o divalproato, respectivamente. El 28.3% de los participantes completaron el estudio.

La administración de quetiapina resultó significativamente superior en comparación con el empleo de placebo para aumentar el tiempo transcurrido hasta la aparición de una recurrencia. Concretamente, el tratamiento con quetiapina se asoció con una disminución del riesgo del 68% de padecer un nuevo episodio bipolar. No se observó una asociación entre el tiempo transcurrido hasta la aparición de una recurrencia y las características del primer episodio de afectación del estado de ánimo, la administración concomitante de litio o divalproato o la presencia de ciclado rápido.

El tratamiento con quetiapina fue significativamente más efectivo que la administración de placebo para aumentar el período transcurrido hasta la aparición de una recurrencia maníaca o depresiva. Más aun, el riesgo de dichas recurrencias disminuyó 70% y 67%, respectivamente. La

administración de quetiapina también se asoció con una prolongación del tiempo transcurrido hasta la interrupción del tratamiento en comparación con placebo. Asimismo, la droga disminuyó significativamente la gravedad de los síntomas interepisódicos en los pacientes en remisión. Esto no se verificó al evaluar la gravedad de los síntomas psicóticos interepisódicos. No se hallaron diferencias significativas entre los sujetos tratados con quetiapina y quienes recibieron placebo en términos de funcionamiento y calidad de vida interepisódicos.

El único efecto adverso que provocó la interrupción del tratamiento con quetiapina durante el período anterior a la aleatorización fue la sedación. El abandono se verificó en el 6.6% de los pacientes. Luego de la distribución aleatoria se observó una incidencia similar de eventos adversos en ambos grupos. La interrupción de la terapia debido a la aparición de eventos adversos se verificó en el 11.3% de los pacientes tratados con quetiapina y en el 2.6% de los que recibieron placebo. No obstante, ninguno de los eventos adversos que ocasionaron la interrupción del tratamiento se presentó con una frecuencia mayor o igual a 5%. El 5.8% y 2.2%, respectivamente, de los sujetos tratados con quetiapina o placebo presentaron eventos adversos graves. Los únicos eventos adversos que aparecieron con una frecuencia significativamente superior entre los pacientes tratados con quetiapina fueron la sedación, el aumento ponderal y el hipotiroidismo. En cambio, los sujetos que recibieron placebo refirieron una frecuencia significativamente superior de insomnio en comparación con los tratados con quetiapina.

El aumento de peso promedio verificado desde el inicio del estudio hasta la aleatorización fue de 3.1 kg. Luego, los pacientes que recibieron quetiapina presentaron un aumento ponderal medio de 0.5 kg, en tanto que los que recibieron placebo experimentaron un descenso de peso medio de 2 kg. Además, se observó un mayor aumento ponderal en los pacientes tratados con quetiapina y divalproato que en los que recibieron quetiapina y litio. La proporción de sujetos tratados con quetiapina o placebo que aumentaron el 7% o más de su peso corporal fue del 11.5% y 3.7%, respectivamente.

La administración de quetiapina se asoció con una incidencia superior de aparición de una glucemia mayor o igual a 126 mg/dl. Por último, la presencia de síntomas extrapiramidales se verificó en el 15.5% de los pacientes durante la fase inicial del estudio y en el 11% y 9.6% de los sujetos tratados con quetiapina o placebo durante la etapa de tratamiento a doble ciego, respectivamente. No obstante, no se observaron diferencias entre ambos grupos respecto de la proporción de pacientes que presentaron un empeoramiento del puntaje de la *Simpson-Angus Scale*, la *Barnes Akathisia Rating Scale* y la *Abnormal Involuntary Movement Scale*.

De acuerdo con los resultados del presente estudio efectuado en pacientes con trastorno bipolar tipo I, la continuidad del tratamiento con quetiapina y divalproato o litio una vez estabilizado el cuadro clínico resultó significativamente superior en comparación con su reemplazo por placebo. Dicha superioridad se verificó al evaluar el tiempo transcurrido hasta la aparición de un trastorno del estado de ánimo. Además, la disminución del riesgo de manía o depresión observada al administrar quetiapina no tuvo relación con las características del primer episodio que presentó el paciente o con el estabilizador del estado de ánimo administrado en combinación con el antipsicótico. Asimismo, los sujetos que recibieron quetiapina participaron del estudio durante un lapso mayor en comparación con los que recibieron placebo.

En coincidencia, la proporción de pacientes que completaron el estudio fue del 35% al administrar quetiapina y del 21% al utilizar placebo.

La tolerabilidad es una cuestión importante a la hora de administrar una terapia farmacológica de mantenimiento. La tolerabilidad adecuada a la quetiapina durante las primeras etapas del tratamiento se asoció con una buena respuesta a la droga luego de la distribución aleatoria de los pacientes. En estos casos, la terapia con quetiapina fue efectiva para mantener la respuesta y prevenir las recurrencias maníacas y depresivas. Es fundamental lograr una terapia de mantenimiento efectiva en caso de trastorno bipolar ya que el trastorno es persistente y grave por naturaleza.

No se hallaron diferencias entre los pacientes tratados con quetiapina y los que recibieron placebo en términos de calidad de vida y funcionamiento interepisódico. La observación de trastornos del funcionamiento psicosocial es habitual entre los sujetos con trastorno bipolar. Además, es esperable la persistencia de cierto grado de afectación de dicho funcionamiento luego de la remisión sintomática. El mantenimiento de la remisión a largo plazo puede resultar beneficioso para optimizar el funcionamiento de los pacientes.

Los resultados obtenidos permiten sugerir que la quetiapina es más efectiva que el placebo para prevenir la aparición de episodios maníacos o depresivos al ser administrada en combinación con litio o divalproato. Es necesario evaluar la utilidad de la monoterapia con quetiapina para prevenir las recurrencias en pacientes con trastorno bipolar. La aparición de eventos adversos fue más frecuente durante la primera etapa del tratamiento con quetiapina. Por lo tanto, se sugiere que la probabilidad de eventos adversos disminuye a medida que transcurre el tratamiento. Durante la fase de tratamiento, el grupo que recibió quetiapina mostró un aumento ponderal de 0.5 kg en promedio mientras que el grupo que recibió placebo presentó una pérdida media de peso de 2 kg. En el grupo de quetiapina que recibió divalproato se observó un incremento superior de peso respecto de los que recibieron quetiapina asociada con litio (0.79 y 0.01 kg, respectivamente). También se sugiere que dicho tratamiento puede aumentar los niveles de glucosa y triglicéridos. Si bien son necesarios estudios adicionales al respecto, se sugiere evaluar los parámetros metabólicos al administrar quetiapina a largo plazo.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que la aplicación de criterios de exclusión e inclusión limita la generalización de los resultados a la población de pacientes ambulatorios atendida habitualmente. El efecto de la quetiapina sobre los parámetros metabólicos debe evaluarse con mayor profundidad ya que este estudio no fue diseñado con tal fin.

La quetiapina combinada con litio o divalproato resulta eficaz para prevenir las recurrencias en sujetos con trastorno bipolar tipo I. Dicha eficacia no depende de la naturaleza del primer episodio que presenta el paciente y se observa respecto de la aparición de manía o depresión. En presencia de respuesta durante la etapa inicial del tratamiento con quetiapina, la administración de la droga como terapia de mantenimiento resulta beneficiosa. Se recomienda considerar el riesgo de obesidad, diabetes y otras entidades a la hora de evaluar el empleo de quetiapina a largo plazo.

11 - El Tratamiento Antidepresivo Mejora la Calidad de Vida Relacionada con la Salud

Reed C, Monz B, Montejo A y colaboradores

Journal of Affective Disorders 113(3):296-302, Mar 2009

Los pacientes con depresión presentan una calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) deteriorada en comparación con la población general. Como parámetro de evaluación, la CVRS resulta útil para valorar la respuesta al tratamiento antidepresivo ya que además de relacionarse con los síntomas depresivos se asocia con el funcionamiento físico, mental, social y general de los pacientes. Es decir, la consideración de la CVRS permite evaluar al paciente de un modo más integral.

El estudio observacional *Factors Influencing Depression Endpoints Research* (FINDER) tuvo una duración de 6 meses y se llevó a cabo para evaluar la CVRS en individuos depresivos que recibían tratamiento ambulatorio. El objetivo del presente trabajo fue describir la evolución de los pacientes en términos de CVRS luego de 3 y 6 meses de farmacoterapia. En segundo lugar se evaluaron los factores asociados con el cambio del nivel de CVRS a medida que transcurrió el tiempo.

El estudio FINDER se llevó a cabo en pacientes adultos ambulatorios con diagnóstico de depresión, que estaban por iniciar un tratamiento farmacológico. Al comienzo de la investigación se recabó información acerca de las características sociodemográficas, los antecedentes psiquiátricos, las particularidades del episodio depresivo actual y la presencia de comorbilidades crónicas. Los pacientes fueron tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos (ATC), entre otros.

Para valorar la CVRS se aplicó el *36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) y el *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D). La evaluación de los síntomas de ansiedad y depresión se llevó a cabo mediante las subescalas de depresión y ansiedad de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Para evaluar la presencia de síntomas somáticos se aplicó el *28-item Somatic Symptom Inventory* (SSI-28). La gravedad de los síntomas dolorosos se evaluó mediante una escala visual analógica.

Según los resultados del SF-36 y del EQ-5D, la CVRS mejoró luego de 3 meses de tratamiento. En cambio, la mejoría observada luego de 6 meses no fue significativa en comparación con la observada a los 3 meses de tratamiento. La sustitución de un antidepresivo por otro de la misma clase se asoció con una mejoría leve de la CVRS al compararlo con la ausencia de cambio de medicación. Además, el cambio de un antidepresivo por otro de clase diferente no se asoció significativamente con el resultado de la evaluación de la calidad de vida o sólo provocó una menor mejoría de la calidad de vida en comparación con lo observado en ausencia de cambios de clase de antidepresivo. Luego de 3 meses de tratamiento, los agentes que provocaron un efecto más significativo sobre la CVRS fueron los ISRS. Por su parte, los IRSN tuvieron un efecto superior en comparación con los ATC pero inferior frente a los ISRS.

Un puntaje inicial más elevado correspondiente a los síntomas somáticos en el SSI-28 se asoció de manera sistemática y significativa con un nivel inferior de CVRS. Del mismo modo, se observó una asociación significativa entre el nivel inicial de dolor y el resultado desfavorable del EQ-5D. En este caso, la asociación con un resultado más desfavorable al aplicar el SF-36 fue menor en comparación

con lo observado para el EQ-5D. Se verificó una relación entre el nivel socioeconómico y la CVRS. Concretamente, los pacientes con mejor nivel educativo y situación laboral presentaron un nivel superior de calidad de vida en comparación con aquellos con nivel educativo y situación laboral más desfavorables. También se observó una asociación sistemática del número más elevado de episodios depresivos anteriores y la mayor duración del episodio depresivo actual, con un inferior nivel de CVRS. Asimismo, la mayor gravedad de la depresión al comienzo del estudio se asoció significativamente con un resultado más desfavorable al aplicar el SF-36.

De acuerdo con los resultados del presente estudio observacional efectuado en pacientes ambulatorios con depresión existe una asociación entre la administración de antidepresivos y la mejoría de la CVRS. En general, la proporción de mejoría de la calidad de vida es mayor durante los primeros 3 meses de tratamiento. Además, la mejoría de la calidad de vida se relacionó en mayor medida con la salud mental que con la salud física. Los resultados obtenidos en términos de magnitud de mejoría de la CVRS coinciden con lo informado en estudios anteriores.

Resulta interesante destacar que el cambio de un antidepresivo por otro de la misma clase se asoció con un nivel de CVRS inferior en comparación con la ausencia de cambios. Asimismo, la sustitución de un antidepresivo por otro de una clase diferente se asoció con un resultado más desfavorable al aplicar el SF-36 y el EQ-5D en comparación con la ausencia de cambios de droga. Es posible que este hallazgo refleje la dificultad inherente al tratamiento de los pacientes que requieren cambios de medicación. Si es habitual la sustitución de un antidepresivo por otro en ausencia de respuesta o tolerabilidad adecuada al tratamiento, la información sobre el modo más adecuado para efectuar dicho cambio y sobre sus consecuencias es insuficiente. Según lo señalado en una revisión sistemática, no existe información que avale que el cambio de un antidepresivo de una clase por otro de clase diferente resulte mejor en comparación con la sustitución de un antidepresivo por otro de la misma clase. De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, el cambio de un antidepresivo por otro de clase diferente sería más ventajoso en términos de CVRS en comparación con el cambio entre agentes de la misma clase. No obstante, son necesarios estudios adicionales para corroborar estos hallazgos.

Resulta importante destacar que el nivel más elevado de gravedad inicial de la depresión se asoció con un resultado más desfavorable en términos de CVRS al aplicar el SF-36. Según lo observado en estudios anteriores, los pacientes con depresión más grave presentan una calidad de vida más desfavorable. Asimismo, se halló una relación sistemática de la mayor duración del episodio depresivo actual y el número más elevado de episodios depresivos previos, con un nivel más bajo de CVRS. Otra variable que afectó de manera negativa la CVRS durante el tratamiento antidepresivo fue el nivel de sintomatología somática como el dolor. Este resultado coincide con lo informado en trabajos anteriores. Más aun, se informó que la gravedad del dolor somático es un predictor de respuesta desfavorable al tratamiento antidepresivo y de un nivel inferior de CVRS. Es decir, los síntomas somáticos afectan la calidad de vida y dificultan el tratamiento de los pacientes con depresión.

Entre las limitaciones del estudio FINDER se menciona que los resultados deben evaluarse en un contexto más controlado, así como la inclusión de un período de observación de sólo 6 meses. Esto impidió valorar el efecto del tratamiento a largo plazo sobre la calidad de vida de los pacientes.

En individuos con depresión que reciben antidepresivos la CVRS se ve afectada por factores inherentes al paciente y al tratamiento. La administración de tratamiento antidepresivo se asoció con una mejoría de la CVRS. Sin embargo, el cambio de un antidepresivo por otro de la misma clase se relacionó con resultados terapéuticos desfavorables. Por último, los síntomas somáticos afectaron de manera negativa la CVRS.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104475

12 - Los Agonistas Colinérgicos Podrían ser un Objetivo Util para el Tratamiento de los Pacientes Esquizofrénicos

Lieberman J, Javitch J, Moore H

American Journal of Psychiatry 165(8):931-936, Ago 2008

El descubrimiento de la mayoría de los psicofármacos empleados para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos se debió a procesos azarosos en lugar de resultar de planteos inteligentes basados en teorías etiológicas o fisiopatológicas propias de la enfermedad. En estudios recientes se evaluó la utilidad de dos agonistas colinérgicos con diferentes mecanismos de acción para el tratamiento de quienes padecen esquizofrenia. Esto permite sugerir que en la actualidad la creación racional de psicofármacos no está tan alejada de la realidad. Es sabido que las vías colinérgicas tienen una función importante en términos de funcionamiento cognitivo y que se ven afectadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En caso de esquizofrenia puede observarse una disminución de la cantidad de receptores muscarínicos y nicotínicos y un polimorfismo genético del receptor nicotínico alfa₇, relacionado con la enfermedad. Además, la acetilcolina modula la neurotransmisión dopaminérgica cortical y estriatal implicada en la aparición de síntomas cognitivos, negativos y positivos. A esto debe sumarse que los pacientes esquizofrénicos generalmente consumen cantidades significativas de nicotina y que la clozapina ejerce un agonismo sobre los receptores muscarínicos que podría relacionarse con su efecto sobre los síntomas negativos y cognitivos. En resumen, los sistemas colinérgicos podrían ser un blanco terapéutico útil para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos.

La acetilcolina está presente en numerosas áreas cerebrales. No obstante, las regiones más relevantes en términos terapéuticos para los individuos con esquizofrenia son el neocórtex, el hipocampo, el cuerpo estriado y las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. En la neurotransmisión colinérgica intervienen los receptores nicotínicos y los muscarínicos. La activación de los primeros provoca un aumento rápido de la conductancia al sodio y calcio que genera un incremento de la actividad neuronal y de la liberación de neurotransmisores. En cambio, los receptores muscarínicos están acoplados a la proteína G y tienen una acción más lenta y duradera. Las aferencias colinérgicas que llegan al hipocampo y al neocórtex

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

proviene del prosencéfalo basal. El cuerpo estriado recibe numerosas aferencias corticales y tiene una concentración elevada de acetilcolina que es liberada a partir de interneuronas locales. El neocórtex, el hipocampo y el cuerpo estriado reciben aferencias dopaminérgicas mesencefálicas provenientes de la sustancia nigra y el área tegmental ventral. A su vez, la actividad de las neuronas dopaminérgicas se encuentra modulada por aferencias glutamatérgicas y colinérgicas.

La creación de drogas que actúen de manera específica sobre los receptores colinérgicos se ve dificultada por la similitud entre los subtipos de receptores. Además, la obtención de moléculas que actúen de manera selectiva sobre los receptores muscarínicos a nivel central también es una cuestión importante ya que la acción periférica se asocia con la aparición de efectos adversos cardíacos y gastrointestinales. En cuanto a los receptores nicotínicos, la escasez de compuestos con acción selectiva se suma a la desensibilización rápida inducida por los agonistas. Esto dificulta la obtención de efectos duraderos e implica la necesidad de administrar la droga con una frecuencia elevada. A pesar de lo antedicho, los agonistas colinérgicos son considerados agentes interesantes en el campo de la farmacología. Además, los trabajos existentes indican que su efecto es positivo.

En un estudio controlado con placebo se evaluó la utilidad del agonista parcial selectivo para el receptor nicotínico alfa₇, DMXB-A en pacientes esquizofrénicos ambulatorios estabilizados y tratados con antipsicóticos. Se prestó especial atención al desempeño cognitivo y a las características psicopatológicas de los enfermos. De acuerdo con los resultados, el tratamiento tuvo un efecto favorable sobre los síntomas negativos y cognitivos relacionados con la atención y la memoria de trabajo. En otro estudio controlado con placebo efectuado en pacientes esquizofrénicos hospitalizados con productividad psicótica se evaluó la utilidad de la monoterapia con xanomelina, un agonista muscarínico que actúa sobre los receptores M₁ y M₄. Según los resultados, la administración de xanomelina se asoció con una mejoría significativa del puntaje de las escalas *Clinical Global Impression*, *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) y *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Asimismo, la droga provocó una mejoría del desempeño cognitivo de los enfermos. Los hallazgos mencionados resultan alentadores respecto de la utilidad de las drogas con acción sobre el sistema colinérgico para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos. Tanto la DMXB-A como la xanomelina provocaron efectos adversos a nivel gastrointestinal. No obstante, dichos efectos fueron tolerables y no provocaron la interrupción del tratamiento.

Según lo informado en estudios preclínicos, los agonistas de los receptores nicotínicos alfa, ejercen su efecto sobre el funcionamiento cognitivo mediante la activación de interneuronas del hipocampo. Como ya se mencionó, la acetilcolina modula la neurotransmisión dopaminérgica mediante su efecto sobre diferentes receptores ubicados en terminales glutamatérgicas que activan al sistema dopaminérgico. Por lo tanto, los efectos de los agonistas nicotínicos también se encuentran mediados por la neurotransmisión dopaminérgica. La utilidad de los agonistas muscarínicos también se relaciona con su interacción con la señalización dopaminérgica. Por ejemplo, la xanomelina

mejoraría el desempeño cognitivo de los pacientes esquizofrénicos mediante su acción sobre los receptores muscarínicos M₁ ubicados en el neocórtex y el hipocampo que favorece la liberación de acetilcolina y de dopamina. En cambio, su efecto antipsicótico estaría mediado por la estimulación de los receptores muscarínicos M₁ y M₄ ubicados en las neuronas estriales y por el antagonismo de los receptores M₅ ubicados en el área tegmental ventral. La estimulación de los receptores M₁ estriales contrarresta la acción de la dopamina sobre los receptores D₂. Del mismo modo, la droga tendría un efecto opuesto al de la dopamina al actuar sobre los receptores M₄. Dado que la xanomelina también actúa sobre otros receptores, es necesario contar con agentes más selectivos para apreciar el efecto asociado con la acción sobre cada receptor. Los datos mencionados permiten considerar a los agonistas colinérgicos como agentes potenciales para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos. De todos modos, son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resiic.php/104805

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes síntomas debe tenerse en cuenta para identificar correctamente a los pacientes con trastorno bipolar tipo II?	A) Hiperactividad y locuacidad. B) Disminución de la necesidad de sueño. C) Participación en actividades de riesgo. D) Todas son correctas.
2	Señale la respuesta correcta sobre el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que presentan abuso de sustancias:	A) Los antipsicóticos atípicos no resultan útiles. B) Los antipsicóticos típicos son más efectivos que los atípicos. C) La utilidad de los antipsicóticos atípicos es similar a la de los agentes típicos. D) Los antipsicóticos atípicos serían más útiles que los antipsicóticos típicos.
3	Indique la opción correcta sobre la ausencia de respuesta a antidepresivos en caso de enfermedad coronaria:	A) No se relaciona con el aumento del riesgo cardíaco. B) Disminuye el riesgo cardíaco. C) Puede ser un marcador de riesgo cardíaco. D) No es una variable de importancia.
4	Señale la opción correcta sobre el empleo de sibutramina en caso de trastorno por atracón:	A) Es más útil en pacientes con trastornos psiquiátricos comórbidos. B) Es una droga segura en pacientes hipertensos. C) La presencia de comorbilidades psiquiátricas limita su empleo. D) La droga provoca hipotensión.
5	La disregulación del sistema motivacional promotor:	A) Se asociaría con una dificultad para alcanzar objetivos ideales. B) Puede asociarse con una dificultad para manejar la frustración. C) Permitiría explicar la presencia de conductas agresivas en la población psiquiátrica. D) Todas son correctas.
6	Señale la opción correcta sobre el mecanismo de acción de la memantina:	A) Consiste únicamente en el aumento de la neurogénesis hipocámpica. B) Sólo involucra efectos neuroprotectores. C) No guarda relación con el aumento de la neurogénesis. D) Incluye la neuroprotección y la estimulación de la neurogénesis hipocámpica.
7	¿Qué factores se asocian con la aparición de recaídas depresivas?	A) La presencia de depresión recurrente. B) La presencia de síntomas residuales. C) La recuperación inestable de los pacientes. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas son correctas.	El antecedente de hiperactividad y la presencia de algunos de los síntomas característicos, especialmente la locuacidad, la menor necesidad de sueño y la participación en actividades de riesgo permiten efectuar un diagnóstico correcto de hipomanía en el 90% de los pacientes.	D
2	Los antipsicóticos atípicos serían más útiles que los antipsicóticos típicos.	Los antipsicóticos atípicos, dado su perfil de acción frente a diferentes receptores, se asociarían con una eficacia superior frente a los agentes típicos para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que presentan comorbilidad con abuso de sustancias.	D
3	Puede ser un marcador de riesgo cardíaco.	En caso de enfermedad coronaria, la ausencia de respuesta al tratamiento antidepresivo debe considerarse un marcador de riesgo cardíaco.	C
4	La presencia de comorbilidades psiquiátricas limita su empleo.	La presencia de comorbilidades psiquiátricas limita el empleo de la sibutramina en pacientes obesos con trastorno por atracón. Además, la administración de la droga debe acompañarse por el monitoreo de la tensión arterial ya que provoca hipertensión.	C
5	Todas son correctas.	La conexión entre la agresividad y la función de la corteza orbitofrontal izquierda podría deberse a una disregulación del sistema motivacional promotor ubicado en el hemisferio cerebral izquierdo. Guardaría relación con la dificultad para alcanzar objetivos ideales o manejar la frustración asociada con las diferencias entre los ideales y la realidad y permitiría explicar la presencia de conductas agresivas en la población psiquiátrica.	D
6	Incluye la neuroprotección y la estimulación de la neurogénesis hipocámpica.	El mecanismo de acción de la memantina incluye la neuroprotección y la estimulación de la neurogénesis hipocámpica.	D
7	Todas son correctas.	La aparición de recaídas depresivas se relacionó de manera significativa con la presencia de depresión recurrente, síntomas residuales y una recuperación inestable durante los primeros 6 meses de tratamiento antidepresivo.	D