

Serie Psiquiatría

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

Volumen 3, Número 1, Mayo 2017

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - **Lurasidona en Comparación con otras Monoterapias con Antipsicóticos Atípicos para la Depresión Bipolar: Revisión Sistemática y Metanálisis en Red**
Ostacher M, Ng-Mak D, Loebel A y col.
The World Journal of Biological Psychiatry 7:1-11, Mar 2017 4

- 2 - **Tratamiento Clínico de la Disonía**
Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ
Journal of Clinical Movement Disorders 3(19), 2016 6

- 3 - **Perspectiva sobre el Tratamiento del Síndrome Tardío con Alusión Especial a la Estimulación Cerebral Profunda**
Morigaki R, Mure H, Goto S y col.
Frontiers in Psychiatry 7(207), Dic 2016 8

- 4 - **Coincidencias entre la Ansiedad, la Depresión y el Trastorno Obsesivo Compulsivo**
Goodwin GM
Dialogues in Clinical Neurosciences 17(3):249-260, Sep 2015 9

- 5 - **Recurrencia de la Esquizofrenia, Consideraciones del Paciente y Posible Papel de la Lurasidona**
Citrone L
Patient Preference and Adherence
10:1529-1537, Ago 2016 12

- 6 - **Trastornos de Ansiedad y Riesgo de Accidente Cerebrovascular: Revisión Sistemática y Metanálisis**
Pérez-Piñar M, Ayerbe L, Ayís S y col.
European Psychiatry 41:102-108, Mar 2017 15

- 7 - **Tratamiento de la Fibromialgia: Mensajes Principales de las Normas Recientes Basadas en la Información**
Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA
Polskie Archiwum Med Wewn 127(1):47-56, Ene 2017 16

Novedades seleccionadas

- 8 - **Utilidad de la Vilazodona en el Trastorno de Ansiedad Generalizada**
Durgam S, Gornall C, Sheehan DV y col.
Journal of Clinical Psychiatry 77(12):1687-1694, Dic 2016 20

- 9 - **La Enuresis Nocturna y las Comorbilidades Psiquiátricas**
Amiri S, Shafiee-Kandjani AR, Abdi S y col.
Urology Journal 14(1):2968-2972, Ene 2017 22

- 10 - **Relación entre la Migraña y los Trastornos por Internalización**
Dindo LN, Recober A, Haddad R, Calarge CA
International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity,
Dic 2016 23

- Contacto directo 25
- Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 26

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	5, 7
Atención Primaria	1, 4, 6-10
Bioquímica	7, 8
Cardiología	6, 8
Diagnóstico por Laboratorio	7, 8
Educación Médica	1, 7
Endocrinología y Metabolismo	1, 5, 7-9
Epidemiología	1, 7, 9
Farmacología	1, 2, 4, 5, 7-9
Gastroenterología	7
Geriatría	5
Medicina Familiar	7, 8
Medicina Farmacéutica	1, 2, 5, 7, 8
Medicina Interna	1, 5-8
Neurocirugía	3
Neurología	1-3, 5-10
Pediatría	9
Reumatología	7
Urología	7-9



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián Alejandro Alvano, Pablo
Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar
Bruno, Juan C. Chachques, Luis A.
Colombato (h), Dalmo Correia Filho,
Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge
Daruch, Eduardo de la Puente, Raúl
A. De Los Santos, Blanca Díez,
Ricardo Druet, Juan Enrique Duhart,
Roberto Elizalde, Miguel Falasco†,
Germán Falke, Fernando Filipini,
Pedro Forcada, Juan Gagliardi,
Estela Raquel Giménez, María Esther
Gómez del Río, Alcides Greca,
Liliana Grinfeld†, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iérmoli, León Jaimovich,
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lottersberger, Carlos Nery Costa,
Néstor P. Marchant, Olindo Martino,
Jorge Máspero, Carlos Mautalén,
Marcelo Melero, José María Méndez
Ribas, José Milei, Alberto Monchablón
Espinoza, Oscar Morelli, Amelia
Musacchio de Zan, Angel Nadales,
Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri,
Domingo Palmero, Omar J. Palmieri†,
Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo
Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo
Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.
Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo
Trivi, José Vázquez, Juan Carlos
Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M.
Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el depósito
que establece la ley N° 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan
la opinión de sus firmantes o de los
autores que han redactado los artículos
originales. En virtud de que este material
ha sido intelectualmente compuesto por
sus autores exclusivamente, los editores y
patrocinantes no son responsables por la
exactitud, precisión y vigencia científica de
la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabajos 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

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Psiquiatría

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Honoraria
Amelia Musacchio de Zan

Dirección Científica
Alberto Monchablón Espinoza

Coordinación Científica
Andrés Zubrzycki

Comité de expertos

(en actualización)

Elías Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Daniela Bordalejo, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, José Eduardo Carreño Rendueles, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, José Giner, Leonardo Gojman, Teresinha Fátima Hassan, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Miguel Márquez, Andrea Márquez López Mato, Miguel Angel Materazzi, Alberto Monchablón Espinoza, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alfredo Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva Ibarra, Jaime Smolovich, Manuel Suárez Richards, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik, Andrés Zubrzycki.

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 Psiquiatría
Journal of Anxiety Disorders
Journal of Child and Adolescent
Psychopharmacology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Clinical Psychopharmacology
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology
Journal of Internal Medicine
Journal of Nervous and Mental Disease
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

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

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.

1 - Lurasidona en Comparación con otras Monoterapias con Antipsicóticos Atípicos para la Depresión Bipolar: Revisión Sistemática y Metanálisis en Red

Ostacher M, Ng-Mak D, Loebel A y colaboradores

Stanford University School of Medicine, Palo Alto, EE.UU. y otros centros participantes

[Lurasidone Compared to other Atypical Antipsychotic Monotherapies for Bipolar Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis]

The World Journal of Biological Psychiatry 7:1-11, Mar 2017

Los resultados del presente metanálisis en red sugirieron que la lurasidona es más eficaz que el aripiprazol y la ziprasidona y, además, se asocia con menos aumento de peso en comparación con la quetiapina y la olanzapina y con menos somnolencia, respecto de la quetiapina y la ziprasidona.

En 2010, según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de trastorno bipolar (TBP) en algún momento de la vida fue de 2.4%. Los pacientes con TBP tienen períodos de manía y depresión y de estabilidad emocional. Los episodios sintomáticos se asocian con consecuencias desfavorables para los pacientes y los sistemas de salud. Incluso en los períodos de depresión menor, es decir, en presencia de síntomas depresivos por debajo del umbral para establecer el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, el funcionamiento psicológico de los pacientes se ve comprometido; el efecto es más importante en la medida en que la gravedad de la depresión aumenta. Se considera que, en términos de la pérdida de la productividad laboral, la depresión es más desfavorable que la manía; además, el riesgo de suicidio es más alto y el compromiso de las relaciones interpersonales es mayor.

Los antipsicóticos atípicos reducen los síntomas de manía y evitan las recidivas sintomáticas. El litio y la lamotrigina son útiles para el tratamiento de los episodios de manía y para mantener la estabilidad clínica entre los episodios; sin embargo, son menos eficaces para el alivio de los síntomas depresivos. La monoterapia con antidepresivos tampoco es útil para la depresión bipolar; además, puede inducir manía y ciclos rápidos.

La Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. aprobó la terapia combinada con olanzapina y fluoxetina (O/F), un antipsicótico atípico y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, respectivamente, en la depresión bipolar. En relación con los antipsicóticos atípicos, solo la lurasidona y la quetiapina (de liberación prolongada [LP] y de liberación inmediata [LI]) han sido aprobadas por la FDA como

monoterapia para el tratamiento de la depresión bipolar. Asimismo, la lurasidona es el único antipsicótico atípico aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar, en combinación con litio o ácido valproico.

Las normas recientes recomiendan la monoterapia con quetiapina y lurasidona o la combinación de olanzapina/fluoxetina como terapias de primera línea, al igual que el tratamiento combinado con lurasidona más litio o ácido valproico. Sin embargo, en la guía de Florida Medicaid, la combinación de O/F se considera una opción de segunda línea por su perfil de seguridad.

En metanálisis anteriores, la olanzapina y la quetiapina, pero no el aripiprazol, fueron más eficaces para el tratamiento de la depresión bipolar aguda, respecto del placebo. Otros estudios sugirieron la eficacia de la lurasidona, pero no de la ziprasidona, en los pacientes con depresión bipolar; sin embargo, cabe destacar que en estos estudios se consideró un número limitado de criterios de valoración.

El objetivo de la presente revisión sistemática y metanálisis en red fue determinar la eficacia y la tolerabilidad de la lurasidona, respecto de otros antipsicóticos atípicos, en los pacientes con depresión bipolar.

Materiales y métodos

Los artículos se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en Embase, Medline, PsycINFO, la Cochrane Library y Google Scholar. Se excluyeron los trabajos en los cuales la lurasidona se administró en combinación con litio o ácido valproico, ya que el objetivo de la presente revisión fue establecer la eficacia de los agentes antipsicóticos utilizados como monoterapias en la depresión bipolar. Solo se incluyeron trabajos publicados en inglés.

El metanálisis en red se realizó con el método bayesiano, con las pautas sugeridas por el National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit Technical Support Guidance y por la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Task Force on Indirect Treatment Comparisons.

El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio, asociado con el tratamiento, en el puntaje de la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS); también se determinaron los índices de respuesta (mejoría en la MADRS \geq 50%) y remisión (\leq 12 puntos en la MADRS al final del estudio), y el cambio en la Clinical Global Impressions-Bipolar Disorder-Severity (CGI-BP-S). Para la tolerabilidad se

consideraron, en particular, los cambios en el peso corporal, la somnolencia, los síntomas extrapiramidales (SEP) y los índices de interrupción de la terapia por cualquier motivo. En la medida de lo posible, se utilizaron las estimaciones obtenidas en los modelos mixtos para mediciones repetidas (MMMR). Los resultados se expresaron como *odds ratios* (OR) y como diferencias en el cambio de los puntajes, respecto de las valoraciones basales, entre los grupos de tratamiento. En ambos casos, se refieren los valores promedio, con intervalos creíbles del 95% (ICr 95%), el análogo bayesiano de los intervalos de confianza. Los modelos se analizaron con el *Deviance Information Criterion*, el análogo del *Akaike Information Criterion* para los modelos bayesianos.

Resultados

Se identificaron 2456 artículos, 14 de los cuales fueron aptos para el metanálisis (6221 pacientes). Todos los trabajos fueron publicados entre 2000 y 2012; en todos los estudios clínicos aleatorizados (ECA), el tratamiento activo se comparó con placebo.

En las investigaciones se incluyeron únicamente pacientes con TBP tipo I, pero en los estudios con quetiapina se consideraron pacientes con TBP tipo I (50% a 80.4%) y tipo II. En la mayoría de los ensayos no se especificó si los pacientes con hallazgos psicóticos pudieron ser incluidos. Los pacientes tenían entre 35.5 y 42.2 años; en un trabajo, la edad promedio fue de 29.2 años. Los puntajes basales en la MADRS estuvieron entre 26.9 y 32 puntos, en tanto que las puntuaciones basales en la CGI-BP-S fueron de 4.2 a 4.9. Los estudios tuvieron una duración de 6 a 8 semanas.

Se consideró la magnitud de la modificación del efecto atribuible al porcentaje de pacientes con TBP tipo I, la distribución por sexo, la edad promedio, el peso promedio basal y los puntajes promedio iniciales en la MADRS y la CGI-BP-S. Se determinó la heterogeneidad de los trabajos para las comparaciones individuales de los tratamientos.

Al considerar el criterio principal de valoración, es decir, el cambio en el puntaje de la MADRS, la lurasidona se asoció con mejorías significativamente superiores respecto del placebo (-4.70; ICr 95%: -7.20 a -2.21), el aripiprazol (-3.62; ICr 95%: -7.04 a -0.20) y la ziprasidona (-3.38; ICr 95%: -6.68 a -0.11); en cambio, se relacionó con beneficios similares a los observados con la olanzapina (-0.15; ICr 95%: -3.12 a 2.74) y la quetiapina de LP y LI (0.10; ICr 95%: -2.68 a 2.84). Al analizar las variables restantes de eficacia se observaron los mismos patrones.

Los resultados de tolerabilidad variaron para cada medición. La lurasidona se asoció con menos aumento de peso, en comparación con la terapia con quetiapina de LP y LI (diferencia promedio [DP]: -0.83 kg; ICr 95%: -1.59 a -0.08) y la olanzapina (DP: -2.54 kg; ICr 95%: -3.42 a -1.67).

La lurasidona también se relacionó con menor incidencia de somnolencia respecto de la quetiapina de LP y LI (OR promedio: 0.33; ICr 95%: 0.11 a 0.82) y la

ziprasidona (OR promedio: 0.34; ICr 95%: 0.09 a 0.93). Las diferencias entre los tratamientos, en relación con los SEP y las interrupciones del protocolo por cualquier causa, no fueron estadísticamente significativas.

En el análisis de sensibilidad se consideraron por separado los tratamientos con quetiapina de LP y de LI; los resultados fueron similares a los obtenidos en el análisis principal, de modo que la lurasidona parece tener una eficacia similar a la de los dos preparados de quetiapina. Para el cambio del puntaje de la MADRS, la diferencia estimada para la lurasidona, en comparación con la quetiapina de LI, fue de 0.15 (ICr 95%: -2.88 a 3.09), en tanto que respecto de la quetiapina de LP fue de -0.02 (ICr 95%: -3.34 a 3.37).

En el análisis de sensibilidad para la tolerabilidad, la lurasidona se asoció con una incidencia significativamente más baja de somnolencia respecto de los dos preparados de quetiapina (LI, OR: 0.35; ICr 95%: 0.12 a 0.86; LP, OR: 0.24; ICr 95%: 0.05 a 0.69). El cambio de peso corporal para la lurasidona, en comparación con la quetiapina de LI y LP, no fue significativo, posiblemente como consecuencia de las muestras reducidas de pacientes en cada comparación.

En la comparación de lurasidona y olanzapina se comprobó heterogeneidad importante, atribuible sobre todo al estudio de Wang y col. de 2014. De hecho, cuando esta investigación se eliminó del análisis, la heterogeneidad se redujo y se comprobó una respuesta significativamente más importante (OR: 1.73; ICr 95%: 1.05 a 2.9) y mayor reducción del puntaje de la MADRS (-1.28; ICr 95%: -4.17 a 1.59) para la lurasidona. Para el resto de los criterios de valoración, los resultados fueron similares a los obtenidos en el análisis principal.

Los resultados de los modelos de efectos fijos y aleatorios fueron semejantes, para todos los criterios de valoración, tanto en el análisis principal como en el de sensibilidad.

Discusión

En el presente metanálisis en red se analizó la eficacia de la monoterapia con antipsicóticos en los pacientes con depresión bipolar; se comprobó que la lurasidona es significativamente más eficaz que el aripiprazol y la ziprasidona en términos del alivio de los síntomas depresivos en la MADRS y de la mejoría de la gravedad general en la CGI-BP-S. La lurasidona fue similar en eficacia a la olanzapina y la quetiapina, pero se asoció con riesgo significativamente más bajo de aumento de peso, respecto de la olanzapina y la quetiapina, y con menos somnolencia, en comparación con la quetiapina y la ziprasidona. Los autores destacan que en los metanálisis previos no se tuvo en cuenta la tolerabilidad, que es un aspecto de relevancia clínica sustancial.

En los metanálisis anteriores, la quetiapina y la olanzapina fueron significativamente más eficaces que el placebo, en tanto que el aripiprazol y la ziprasidona no lo fueron; sin embargo, la lurasidona solo fue incluida en las revisiones más recientes. En el presente metanálisis se incluyeron 14 trabajos con 6221 pacientes, de modo que se obtuvo información

precisa y completa para la lurasidona, respecto de otros antipsicóticos atípicos. A diferencia de los metanálisis previos, en los cuales solo se analizaron los índices de abandono del tratamiento como un indicador de la tolerabilidad, en la presente ocasión se evaluaron los efectos adversos que habitualmente se presentan en el contexto de la utilización de antipsicóticos atípicos. Específicamente, la lurasidona se asoció, con menor frecuencia, con aumento de peso (respecto de la olanzapina y la quetiapina) y con somnolencia (en comparación con la quetiapina y la ziprasidona).

En las normas vigentes para el tratamiento de la depresión bipolar, la monoterapia con quetiapina y lurasidona, solas o en combinación con litio o ácido valproico, representan las opciones terapéuticas de primera línea; los resultados del presente metanálisis en red avalaron estas recomendaciones.

La falta de comparaciones directas fue una de las limitaciones del estudio a tener en cuenta. Además, no se consideraron los efectos adversos metabólicos asociados con el uso de antipsicóticos atípicos, como la hiperglucemia, la diabetes y la dislipidemia.

Conclusión

Los resultados del presente metanálisis en red indirecto sugirieron que la lurasidona es más eficaz que el aripiprazol y la ziprasidona, en tanto que se asocia con eficacia similar respecto de la monoterapia con quetiapina y olanzapina, en los pacientes con depresión bipolar. La lurasidona se relacionó, con menos frecuencia, con aumento de peso, respecto de la quetiapina y la olanzapina, y con menos riesgo de somnolencia, en comparación con la quetiapina y la ziprasidona. Los hallazgos en conjunto indicaron que la lurasidona representa una opción terapéutica excelente, con un perfil favorable de tolerabilidad, para los pacientes con depresión bipolar.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/154676

2 - Tratamiento Clínico de la Distonía

Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York; University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland; EE.UU.

[Medical Treatment of Dystonia]

Journal of Clinical Movement Disorders 3(19), 2016

El tratamiento del paciente con distonía representa un desafío diagnóstico y terapéutico. La comprensión de la fisiopatología del cuadro permitirá aplicar terapias más específicas, aunque el tratamiento sintomático mejora la calidad de vida y no debe omitirse.

El tratamiento de los pacientes con distonía incluye el uso de fármacos, las inyecciones de toxina botulínica y las intervenciones quirúrgicas. Los sistemas de neurotransmisión involucrados en este tratamiento son el colinérgico, el GABAérgico y el dopaminérgico.

En general, las drogas utilizadas incluyen los anticolinérgicos, el baclofeno, las benzodiazepinas y las drogas dopaminérgicas.

En la presente revisión se evaluaron las opciones para el tratamiento clínico de los pacientes con distonía.

Estrategias terapéuticas para el paciente con distonía

Antes de iniciar el tratamiento debe confirmarse el diagnóstico de distonía y distinguirlo de la pseudodistonía y de la distonía psicogénica. A continuación, se evalúa si existe un tratamiento específico según la etiología del cuadro que presenta el paciente con distonía o si debe administrarse un tratamiento meramente sintomático. Los trastornos que pueden generar distonía incluyen las enfermedades neurometabólicas o relacionadas con los metales pesados y la distonía adquirida.

En presencia de distonía sensible a la levodopa (DRD [*dopa-responsive dystonia*]), la administración de la droga es el tratamiento específico para la etiología y se asocia con una respuesta notoria y sostenida. El cuadro clínico es variable y aparece como consecuencia de una mutación del gen *GCH1* que codifica a la GTP ciclohidrolasa, enzima involucrada en la síntesis de tetrahidrobiopterina (BH₄). Esta última es un cofactor necesario para la síntesis de monoaminas. Con menor frecuencia, el cuadro se asocia con mutaciones de otros genes, como el *TH1*, que codifica para la tirosina hidroxilasa. Se recomienda la prueba con levodopa en niños con distonías y en adultos en los que no es posible descartar una DRD. En presencia de DRD, el tratamiento consiste en la administración de levodopa. A largo plazo, la dosis necesaria es baja y la respuesta es buena y no se asocia con frecuencia elevada de trastornos motores; no obstante, algunos pacientes pueden requerir tratamientos adicionales.

En cuanto a los trastornos relacionados con los metales pesados, se destaca la enfermedad de Wilson; en este caso, el tratamiento incluye el uso de quelantes y sulfato de cinc. Con respecto a los trastornos neurometabólicos, los autores destacan la xantomatosis cerebrotendinosa, que requiere tratamiento con ácido quenodesoxicólico. La enfermedad de Niemann-Pick tipo C también puede asociarse con distonías; en este caso, es posible lograr una respuesta adecuada al tratamiento con miglustat. La neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro puede mejorar ante el tratamiento con deferiprona. Además del tratamiento específico, los pacientes con distonías de etiología identificable pueden requerir tratamiento sintomático.

Es importante evaluar si la distonía es el único síntoma o existen fenómenos coexistentes, como el parkinsonismo y las mioclonías, que coinciden con los denominados síndromes de distonía *plus* o combinada, que tienen consecuencias terapéuticas graves, ya que el objetivo debe ser el síntoma predominante; por ejemplo, los pacientes con mioclonías pueden recibir clonazepam o levetiracetam, entre otras drogas.

Como regla general, el tratamiento inicial de los pacientes con distonías debe ser lo menos invasivo

posible. En primera instancia, se intenta el tratamiento por vía oral, para luego optar por las inyecciones de toxina botulínica y otras estrategias más complejas. No obstante, existen cuadros en los que la toxina botulínica puede ser la primera opción, como la distonía cervical, el blefaroespasmó o la disfonía espasmódica. Lo mismo tiene lugar en pacientes con distonía focal o segmentaria.

Elección y administración del tratamiento

El tratamiento de los pacientes con distonía debe ser paulatino e incluir el uso de la dosis mínima eficaz para lograr el control de los síntomas. Si la monoterapia con dosis máximas toleradas de una droga no arroja resultados satisfactorios, es necesario emplear otra droga como complemento. Debe considerarse que los anticolinérgicos pueden tener un efecto paradójico, que consiste en la aparición de distonías ante el uso de dosis bajas y la desaparición del síntoma cuando se aumenta la dosis. En la práctica clínica, la dosis de trihexifenidilo generalmente no supera los 30 a 40 mg/día. En cuanto a la levodopa, el esquema aplicado es similar al utilizado en pacientes con enfermedad de Parkinson.

La primera opción para el tratamiento de los pacientes con distonías generalmente es el trihexifenidilo. En ausencia de beneficios clínicos o ante la aparición de efectos adversos se opta por agregar baclofeno o administrarlo en reemplazo del trihexifenidilo. El clonazepam es una droga de segunda o tercera línea. Los pacientes con discinesia paroxística requieren un tratamiento diferente, con drogas antiepilépticas, además de evitar los factores desencadenantes. Es importante excluir las discinesias paroxísticas secundarias a otras enfermedades.

Entre las drogas que afectan el sistema colinérgico como mecanismo principal de acción se incluye el trihexifenidilo. Los anticolinérgicos resultan beneficiosos en pacientes con diferentes tipos de distonías. Sus efectos adversos incluyen síntomas autonómicos, como la visión borrosa, la xerostomía, la constipación y la retención urinaria, y síntomas centrales, como la sedación, el entumecimiento cognitivo, la confusión, la afectación de la memoria, la corea y la psicosis. Se desaconseja el uso de estas drogas en pacientes con glaucoma y la discontinuación paulatina para evitar síntomas indeseados.

Las drogas que actúan principalmente sobre el sistema GABAérgico no fueron evaluadas en profundidad en pacientes con distonías. El uso de baclofeno resultó beneficioso en diferentes estudios. La administración de la droga por vía intratecal fue eficaz en pacientes con distonía axial de difícil tratamiento, entre otros cuadros. La administración intraventricular de esta droga se utiliza en pacientes con distonía resistente al tratamiento intratecal o que no responden en forma adecuada al uso de una bomba de liberación intratecal. En general, el baclofeno es una droga de segunda línea en pacientes con distonías. Sus efectos adversos potenciales incluyen los mareos, la fatiga y las náuseas. En cuanto a las benzodiazepinas, el uso

de diazepam resultó beneficioso en pacientes con distonía muscular deformante progresiva y tortícolis espasmódica. El clonazepam también resultó útil en pacientes con diferentes formas de distonía, incluidos los cuadros secundarios. De todos modos, las benzodiazepinas son drogas de segunda línea. Sus efectos adversos incluyen la sedación, la depresión y la desinhibición conductual. Además, pueden generar abstinencia si se interrumpen de manera abrupta.

Entre las drogas que actúan sobre el sistema dopaminérgico se destaca la levodopa. Su empleo puede ser útil para el tratamiento específico de la DRD y como terapia sintomática en pacientes con otras formas de distonía. Asimismo, la levodopa puede resultar beneficiosa ante la comorbilidad entre la distonía y la enfermedad de Parkinson. Los efectos adversos de la levodopa incluyen las náuseas, la hipotensión ortostática y las psicosis. No obstante, en general se emplean dosis bajas, lo cual reduce el riesgo de eventos adversos. En la práctica clínica, las drogas dopaminérgicas se reservan para los pacientes con cuadros generalizados o síndromes tardíos que no responden en forma adecuada a otros tratamientos.

Otras drogas empleadas en pacientes con distonías, que no fueron evaluadas en forma suficiente, incluyen el carisoprodo o la tizanidina (miorelajantes) y el valproato y la fenitoína (anticonvulsivos). El oxibato de sodio es un derivado del GABA que actúa como agonista GABAérgico y fue aprobado para el tratamiento de los pacientes con cataplejía asociada con narcolepsia. Su empleo en pacientes con distonía brindó buen resultado, aunque no se cuenta con estudios suficientes al respecto. El zolpidem es una droga hipnótica no benzodiazepínica, con potencial adictivo, que se empleó en pacientes con diferentes formas de distonías, aunque la sedación que provoca limita su utilidad. Finalmente, los cannabinoides pueden ejercer efectos favorables en pacientes con distonías, aunque la información disponible al respecto es heterogénea.

En la práctica clínica, los profesionales que inician el tratamiento de los pacientes con distonías deben tener en cuenta que la estrategia a aplicar se adaptará a la etiología del cuadro clínico. Además, como ya se mencionó, la distribución de la distonía determinará la utilidad de la aplicación de toxina botulínica. Es probable que los niños no respondan de igual modo al tratamiento en comparación con los adultos, aunque no se cuenta con datos concluyentes sobre el tema. Se recomienda probar el tratamiento con levodopa en pacientes con distonía focal o generalizada de los miembros, en tanto que si se cuenta con un diagnóstico claro, dicho tratamiento puede no ser necesario. En algunos casos deberá aplicarse una estrategia quirúrgica temprana.

Conclusión

El tratamiento del paciente con distonía representa un desafío diagnóstico y terapéutico. La comprensión de la fisiopatología del cuadro permitirá aplicar tratamientos

más específicos. De todos modos, la terapia sintomática mejora la calidad de vida de los pacientes, por lo cual no debe omitirse.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154454

3 - Perspectiva sobre el Tratamiento del Síndrome Tardío con Alusión Especial a la Estimulación Cerebral Profunda

Morigaki R, Mure H, Goto S y colaboradores

Tokushima University Hospital, Tokushima y otros centros participantes; Japón

[Therapeutic Perspective on Tardive Syndrome with Special Reference to Deep Brain Stimulation]

Frontiers in Psychiatry 7(2017), Dic 2016

Los síndromes tardíos se caracterizan por la aparición de trastornos motores, transcurrido un período desde el inicio del tratamiento con psicofármacos. La estimulación cerebral profunda es una estrategia útil para el tratamiento de estos pacientes.

La aparición de trastornos motores, transcurrido un período desde el inicio del tratamiento con psicofármacos, caracteriza a los síndromes tardíos. De acuerdo con los criterios diagnósticos vigentes, el cuadro tiene lugar en pacientes que recibieron más de 3 meses de tratamiento acumulativo con bloqueantes dopaminérgicos, aunque en sujetos ancianos se considera un período de un mes. La denominación "síndromes tardíos" se utiliza en reemplazo de "discinesias tardías", debido a que pueden observarse diferentes tipos de síntomas. En la actualidad, la denominación "discinesias tardías" se emplea en presencia de movimientos involuntarios más específicos, asociados con el uso de bloqueantes dopaminérgicos, generalmente antipsicóticos.

Los síntomas observados incluyen los movimientos alterados involuntarios en ausencia de una enfermedad que los provoque. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de distonía, corea, mioclonía, estereotipia, temblor o tics, entre otros síntomas. Los pacientes con cuadros más leves generalmente presentan discinesias orofaciales, en tanto que aquellos con cuadros graves en general tienen movimientos hiperquinéticos generalizados. Además, la mayoría de los pacientes presenta compromiso cervical.

A diferencia de las discinesias tardías, los síndromes tardíos pueden ser causados por diferentes tipos de psicofármacos, incluidos los antidepresivos y los antiparkinsonianos. Según lo informado por diversos autores, los antipsicóticos típicos y atípicos no difieren significativamente al evaluar la aparición de efectos adversos extrapiramidales. No obstante, en otros estudios se halló que la frecuencia de síndromes tardíos

es mayor ante el tratamiento con antipsicóticos típicos y que, en muchos casos, el cuadro es irreversible.

La *American Academy of Neurology* recomendó el uso de clonazepam, *Ginkgo biloba*, amantadina y tetrabenazina para el tratamiento de los pacientes con síndromes tardíos. Si bien la tetrabenazina es la más eficaz, puede provocar depresión o parkinsonismo. Los antipsicóticos no se recomiendan, ya que pueden causar síndromes tardíos y empeorar el cuadro, aunque la clozapina suele ser de utilidad en pacientes con esquizofrenia antes de aplicar una estrategia quirúrgica. Los pacientes con síndromes tardíos pueden ser tratados mediante estimulación cerebral profunda (ECP) del globo pálido interno (GPi). Esta estrategia se asoció con el alivio significativo de los síntomas motores en pacientes que no respondían a otros tratamientos.

Fisiopatología de los síndromes tardíos


Los síndromes tardíos aparecerían como consecuencia de la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos; a su vez, esta es causa de la exposición crónica a los bloqueantes dopaminérgicos y el consiguiente incremento del nivel postsináptico de los receptores, especialmente los D₂, en el estriado. De hecho, las drogas que actúan a nivel presináptico no provocan síndromes tardíos. Otros autores propusieron que el bloqueo de los receptores D₂ y la activación repetitiva de los receptores D₁ pueden ser la causa de los síndromes tardíos.

Recientemente, se señaló que el estrés oxidativo está involucrado en la fisiopatología de los síndromes tardíos; esto parece vincularse con la afectación de los sistemas antioxidantes, entre otros mecanismos. En coincidencia, la *American Academy of Neurology* sugirió la utilidad del extracto de *Ginkgo biloba* en pacientes con síndromes tardíos, aunque es necesario contar con más estudios al respecto.

La realización de estudios genéticos permitió apreciar la existencia de una sensibilidad intrínseca para presentar movimientos alterados involuntarios. Asimismo, existen datos que indican que los síndromes tardíos aparecen en individuos con predisposición genética para presentarlos. Los genes involucrados serían los que codifican para los receptores D₂ y D₃, para la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y para la manganosa superóxido dismutasa (MnSOD), entre otros.

ECP en pacientes con síndromes tardíos

También se analizó que los síndromes tardíos aparecerían como consecuencia de la plasticidad alterada de los circuitos motores asociados con los ganglios basales. En coincidencia, la ECP del GPi resultó en la mejoría del cuadro clínico. Además, pudo registrarse la descarga alterada y la actividad irregular y desincronizada de las neuronas del GPi, en tanto que la actividad de dichas neuronas se correlacionó con los movimientos alterados. Es posible que los trastornos observados en las neuronas del GPi se correlacionen con la afectación cortical y que la ECP del GPi influya en forma positiva sobre la función de la corteza cerebral.

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

Más allá del GPi, algunos autores sugieren que los síndromes tardíos resultan de la afectación del circuito motor conformado por la corteza cerebral, el tálamo y los ganglios basales.

Diferentes informes de casos y estudios abiertos permitieron apreciar la utilidad de la ECP del GPi en pacientes con síndromes tardíos que no responden al tratamiento clínico. Asimismo, en un estudio de clase II, efectuado más recientemente, se observó el efecto positivo de la ECP en esta población. Los candidatos para recibir la ECP son aquellos con síndromes tardíos que no responden al tratamiento clínico. Algunos autores consideran que la ECP solo debe aplicarse en pacientes con cuadros graves, que no responden al tratamiento con dosis máximas tolerables de clozapina o tetrabenazina durante al menos 4 semanas. En general, los pacientes con síndromes tardíos reciben ECP en la región posteroventral del GPi, aunque también se informaron resultados satisfactorios ante la estimulación de la región posteroventromedial. La macroestimulación intraquirúrgica se empleó para la evaluación de los efectos terapéuticos de la ECP.

La ECP bilateral del GPi ejerce un efecto favorable sobre los síntomas motores en pacientes con síndromes tardíos. La aplicación de la *Extrapyramidal Symptoms Rating Scale* indicó una mejoría del 60% en el puntaje luego de la ECP. El efecto terapéutico también pudo apreciarse luego de 12 meses de la cirugía, en tanto que también se informaron resultados favorables ante un período de seguimiento más prolongado. La mejoría de los síntomas motores asociados con los síndromes tardíos se observó en forma inmediata o luego de pocos días de la cirugía.

La eficacia de la ECP parece superior en presencia de movimientos coreiformes y distónicos, aunque la mejoría sintomática también tuvo lugar en pacientes con otros tipos de síntomas. Los sujetos con síndromes tardíos tratados mediante ECP presentan un resultado favorable en términos de funcionamiento cotidiano y salud física general, aunque también se informó la ausencia de mejoría significativa de la calidad de vida. Otros beneficios de la ECP incluyeron la mejoría del estado de ánimo y la ausencia de afectación negativa de la calidad de vida, el estado de ánimo y el funcionamiento cognitivo.

El índice de complicaciones de la ECP en pacientes con síndromes tardíos es del 9% y no difiere significativamente de lo observado en aquellos con otros trastornos del movimiento. No obstante, se sugirió que los pacientes con síndromes tardíos pueden presentar aumento del riesgo de suicidio luego de la cirugía. Otras complicaciones incluyen el desplazamiento o la ubicación inadecuada del dispositivo de estimulación, el dolor asociado con la tracción del cable conector y la detención del dispositivo. En términos psiquiátricos, los pacientes esquizofrénicos que reciben ECP pueden presentar recaídas. También se informaron casos de depresión, ansiedad, manía, confusión, agitación y agresividad. Finalmente, algunos autores obtuvieron resultados satisfactorios ante la aplicación de ECP en el

núcleo subtalámico. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan identificar nuevos objetivos para la aplicación de la ECP en pacientes con síndromes tardíos.

Conclusión

La ECP del GPi genera una mejoría continua y persistente del funcionamiento motor en pacientes con síndromes tardíos. Los datos disponibles indicaron que la ECP no afecta en forma negativa la calidad de vida, el estado de ánimo o la cognición de los pacientes, en tanto que el índice de complicaciones es similar al observado en presencia de otros trastornos del movimiento.



+ Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/154455

4 - Coincidencias entre la Ansiedad, la Depresión y el Trastorno Obsesivo Compulsivo

Goodwin GM

University of Oxford, Oxford, Reino Unido

[*The Overlap between Anxiety, Depression, and Obsessive-Compulsive Disorder*]

Dialogues in Clinical Neurosciences 17(3):249-260, Sep 2015

El diagnóstico del trastorno depresivo mayor, los trastornos de ansiedad o el trastorno obsesivo compulsivo puede coincidir con los síntomas principales que refiere el paciente, aunque estos también pueden observarse en individuos con cuadros alternativos que podrán requerir el mismo tratamiento.

Las coincidencias entre el trastorno depresivo mayor (TDM), los trastornos de ansiedad y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) pueden analizarse desde la perspectiva de la quinta edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5). En el DSM-5, los trastornos de ansiedad y el TOC fueron incluidos en capítulos separados, a diferencia de las versiones anteriores, en las cuales ambos cuadros se incluían en la categoría de trastornos de ansiedad. En general, los diagnósticos clínicos se realizan por agrupamiento o fraccionamiento de signos y síntomas, es decir, los diagnósticos se dividen entre los que se reconocen debido a las similitudes entre diferentes cuadros y aquellos obtenidos mediante el análisis de las diferencias entre los cuadros clínicos. Las clasificaciones diagnósticas son preliminares y seguidas por una evaluación más profunda, destinada a comprender la enfermedad en cuestión. En consecuencia, el diagnóstico del TDM, los trastornos de ansiedad o el TOC puede coincidir con los síntomas principales que refiere el paciente, aunque dichos síntomas también pueden observarse en pacientes con cuadros alternativos que podrán requerir el mismo tratamiento. La coincidencia sintomática puede explicarse en términos neurobiológicos.

Fundamentos del agrupamiento

De acuerdo con la información incluida en el DSM-5, las enfermedades mentales tienen características en común que las relacionan, e incluyen factores terapéuticos, neurales, familiares, genéticos, ambientales y vinculados con biomarcadores y vías de procesamiento emocional, entre otros. La consideración de factores numerosos y globales resultó en la agrupación dimensional de los trastornos por internalización y externalización. Las similitudes entre la depresión, la ansiedad y el TOC pueden explicarse mediante el análisis de los mecanismos cerebrales en común, lo cual implica la existencia de genes compartidos y coincidencias terapéuticas. No obstante, también debe considerarse la simple coincidencia sintomática entre diferentes enfermedades, así como la coaparición de síndromes completos en un mismo individuo. Los diferentes trastornos de ansiedad tienen un nivel elevado de comorbilidad entre sí, en tanto que la depresión se observa en comorbilidad con todos los trastornos de ansiedad. Es decir, existe un nivel considerable de comorbilidad entre los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad.

Según un modelo de procesamiento emocional normal, existe una solución bidimensional de afectividad negativa y positiva. El afecto negativo es una dimensión del malestar subjetivo que predice la coincidencia entre la ansiedad y la depresión. La dimensión del afecto positivo predice que un paciente que refiere sentirse contento también manifestará interés, seguridad y atención. Esta dimensión se asocia en forma negativa con la tristeza en mayor medida que con el miedo. De acuerdo con lo antedicho, la anhedonia puede ser una característica de los trastornos del estado de ánimo, diferente de los trastornos de ansiedad; en cambio, el malestar generalizado y subjetivo es una dimensión compartida entre los trastornos de ansiedad y la depresión. Finalmente, se describió una tercera dimensión afectiva, la tensión somática y la hiperactivación, que es característica de la ansiedad.

Muchos rasgos conductuales y trastornos psiquiátricos son heredables. De acuerdo con la información disponible, existe una coincidencia genética entre la depresión mayor y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). La comorbilidad entre los trastornos de ansiedad y la depresión puede vincularse con el neuroticismo, un factor de riesgo que predice la aparición de trastornos de ansiedad, TOC y TDM y es heredable en un 40%. De todos modos, se discute su fiabilidad.

Razones para el fraccionamiento

El análisis estructural de los síntomas permite apreciar que, si bien algunos son más generales, otros se relacionan en forma más específica con trastornos determinados. En este sentido, cada enfermedad posee características únicas que la distinguen frente al resto de los trastornos. Por ejemplo, la activación

ansiosa desempeña un papel limitado como elemento sintomático específico en pacientes con trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (TEPT) o TOC. En el caso del TEPT se observa el antecedente de exposición a un suceso traumático y la presencia de reviviscencias, en tanto que los pacientes con TOC presentan obsesiones y compulsiones. En consecuencia, en la práctica clínica, la evaluación diagnóstica tendrá componentes generales y específicos.

De acuerdo con las recomendaciones diagnósticas propuestas por la *British Association for Psychopharmacology*, en pacientes con síntomas de ansiedad, en principio, debe definirse la presencia de depresión. Si se observa depresión, su tratamiento es prioritario. En cambio, en ausencia de síntomas depresivos, podrá efectuarse el diagnóstico específico de algún trastorno de ansiedad según los síntomas presentes.

Fragmentación de los trastornos

La determinación del fenotipo en pacientes con un mismo perfil genético depende de la edad de exposición a los factores precipitantes, entre otras causas. Esto tiene validez, por ejemplo, en el TDM y el TAG, cuadros que tienen características genéticas en común y cuya aparición depende de los estresores que padezca el individuo. También se sugiere la división de los factores genéticos relacionados con la agorafobia en un extremo y con las fobias específicas en el otro extremo. En este caso, la fobia social se ubica en una instancia intermedia. El resto de las asociaciones entre los trastornos se explican en términos de exposición a factores ambientales compartidos de riesgo.

El riesgo de trastornos de ansiedad parece incrementarse con las experiencias familiares y personales del pasado. Dichas experiencias se combinan con factores del entorno que aumentan el riesgo de determinados trastornos de ansiedad. Según el autor, es necesario contar con estudios genéticos adicionales que permitan comprender las bases moleculares de las conductas relacionadas con las emociones.

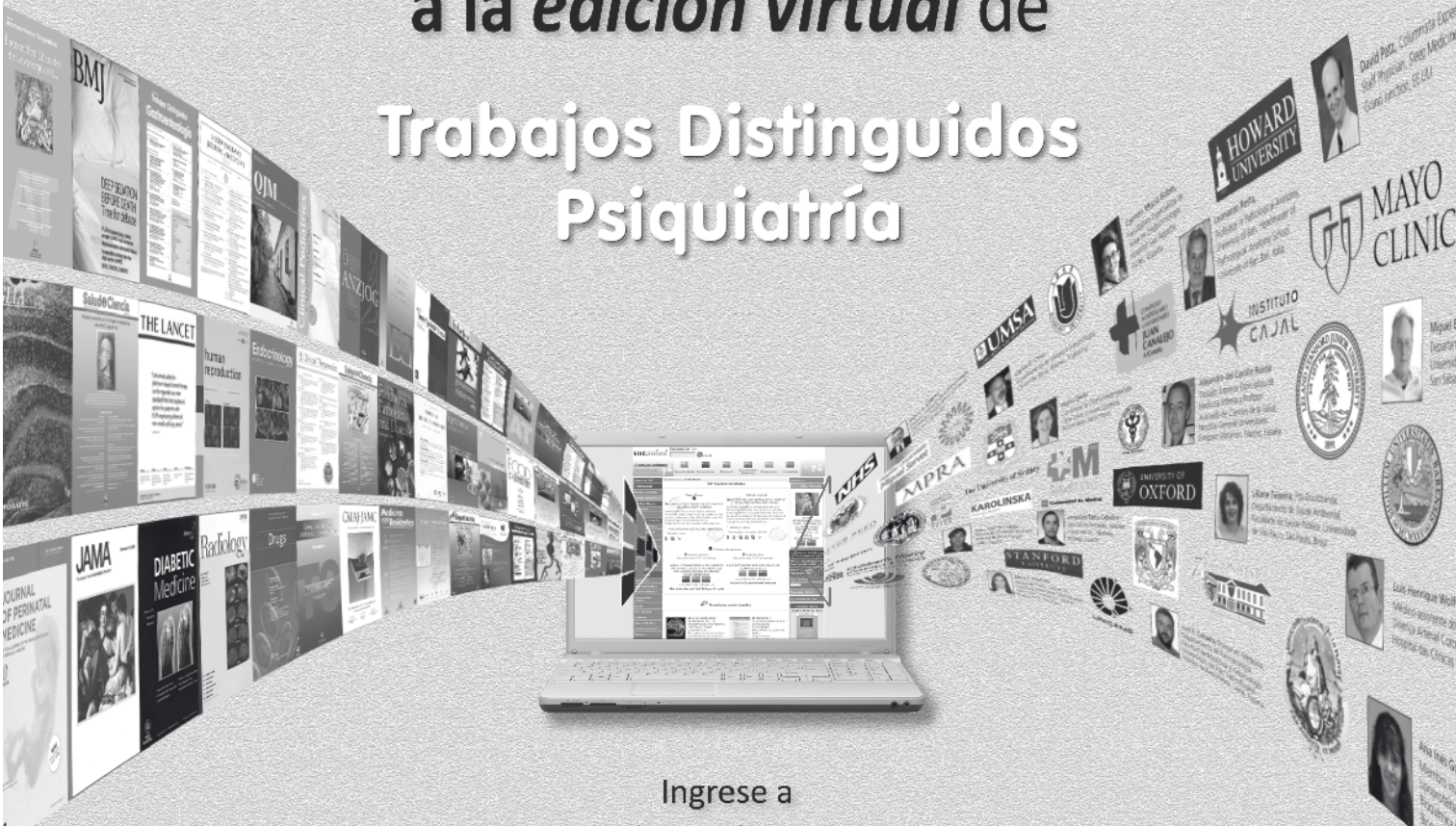
Genética molecular y neurobiología

El neuroticismo puede ser el comienzo para el estudio de las bases genéticas de los trastornos de ansiedad y la identificación de biomarcadores que permitan comprender los mecanismos involucrados en la aparición de los trastornos. Según lo informado, existe una variación del gen *5-HTTLPR*, que codifica para el transportador de serotonina, que se asocia con diferencias individuales relacionadas con el neuroticismo. Concretamente, los individuos que poseen la variante corta o alelo-s presentan un nivel mayor de neuroticismo y una menor expresión de ARNm correspondiente a dicho gen. También se informó un aumento de las probabilidades de depresión ante la exposición a factores ambientales de riesgo en pacientes con variaciones del gen *5-HTTLPR*.

La ansiedad se asocia con el aumento del procesamiento de estímulos relacionados con el miedo,

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Psiquiatría



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

lo cual parece relacionarse con el incremento de la sensibilidad y con la afectación de la discriminación. Es decir, se observa un sesgo de atención hacia estímulos generadores de ansiedad. El nivel elevado de neuroticismo se relaciona con el aumento del procesamiento de información emocional negativa. A su vez, la afectividad negativa en pacientes con trastornos de ansiedad se asocia con el incremento de la activación de la amígdala. También es posible que existan alteraciones relacionadas con la función amigdalina en común entre la ansiedad y la depresión, aunque es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

Conclusión

Los trastornos de ansiedad tienen características genéticas y biológicas en común, relacionadas con el malestar y la afectividad negativa. El tratamiento con ISRS actúa tanto sobre los trastornos de ansiedad como sobre los trastornos depresivos. De hecho, el sistema serotoninérgico y, especialmente, sus conexiones con la amígdala, parece brindar razones para explicar tanto los trastornos como los efectos terapéuticos de las drogas. Cada trastorno tiene características particulares que constituyen objetivos terapéuticos potenciales, cuya comprensión facilitará la creación de estrategias terapéuticas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154453

5 - Recurrencia de la Esquizofrenia, Consideraciones del Paciente y Posible Papel de la Lurasidona

Citrome L

New York Medical College, Valhalla, EE.UU.

[Schizophrenia Relapse, Patient Considerations, and Potential Role of Lurasidone]

Patient Preference and Adherence 10:1529-1537, Ago 2016

En la esquizofrenia, la prolongación del intervalo libre de recidivas es un objetivo terapéutico primordial y los antipsicóticos y, en especial, la lurasidona, son útiles en este sentido. La selección se realiza en función de la tolerabilidad, las comorbilidades y las preferencias del paciente. La lurasidona se asocia con menos riesgo de aumento de peso a largo plazo, en comparación con otros antipsicóticos.

El control sintomático y la reducción del riesgo de recaídas o exacerbaciones son los objetivos principales del tratamiento en los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, la recurrencia es frecuente; se estima que el 80% o más de los pacientes tienen un nuevo episodio en los primeros 5 años que siguen al inicio del tratamiento. Entonces, el retraso del intervalo hasta

las recidivas asume un papel decisivo en el contexto del uso de antipsicóticos. No obstante, estos fármacos habitualmente se asocian con efectos adversos que complican la continuidad de la terapia. El conocimiento preciso de los patrones de tolerabilidad de los diferentes antipsicóticos es esencial para seleccionar el fármaco más adecuado para cada paciente.

La lurasidona es un antipsicótico de segunda generación. Los resultados favorables observados en distintos trabajos clínicos motivaron la aprobación de este fármaco para el tratamiento de la esquizofrenia en los EE.UU., Canadá, la Unión Europea, Austria y Australia. Asimismo, en Norteamérica y Canadá, la lurasidona se utiliza, sola o en combinación con litio o ácido valproico, para el tratamiento de los episodios de depresión mayor en los pacientes con trastorno bipolar tipo I.

Este agente tiene una afinidad elevada por los receptores de serotonina 5-HT₇ y ejerce agonismo parcial sobre los receptores 5-HT_{1A}; además, es un antagonista completo de los receptores de dopamina D₂ y de los receptores 5-HT_{2A}. Por sus propiedades farmacocinéticas, la lurasidona puede administrarse una vez por día y debe ingerirse con alimentos, preferentemente por la noche. En el metabolismo de la lurasidona participa fundamentalmente la isoenzima CYP3A4, de modo que su uso está contraindicado en los pacientes que reciben inhibidores o inductores enzimáticos fuertes, como el ketoconazol y la rifampicina, respectivamente. La droga se asocia con efectos adversos mínimos sobre el peso corporal y con riesgo bajo de alteraciones metabólicas clínicamente relevantes en la glucosa o los lípidos y las variables electrocardiográficas.

En la presente revisión se analizó la eficacia de la lurasidona para prevenir las recurrencias en pacientes con esquizofrenia; en particular, se consideraron los estudios clínicos, controlados y a doble ciego.


Métodos

Los artículos publicados hasta 2016 se identificaron mediante una búsqueda en la *US National Library of Medicine PubMed*. Se seleccionaron 22 artículos, incluso 3 estudios aleatorizados, a doble ciego, y una evaluación farmacoeconómica. En un estudio clásico aleatorizado se comparó la lurasidona, respecto de placebo, en la prevención de recaídas; en los otros 2 artículos se contrastó la eficacia de la lurasidona, respecto de la quetiapina de liberación prolongada (LP) y la risperidona. Estos ensayos, junto con los trabajos presentados en el registro *ClinicalTrials.gov*, representaron las fuentes principales de información para el presente estudio.

Resultados

Estudio NCT00641745 (Citrome y col.)

Este trabajo fue el primero, con diseño aleatorizado y a doble ciego, efectuado con lurasidona, en el que se incluyeron los índices de recidiva como criterio de valoración. El estudio tuvo una duración de 12 meses

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

y abarcó a 629 pacientes, de 18 a 75 años, con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, clínicamente estables, asignados de manera aleatoria al tratamiento con dosis flexibles de 40 a 120 mg por día ($n = 427$) o risperidona, en dosis de 2 a 6 mg por día ($n = 202$). La investigación se llevó a cabo en 68 centros, principalmente de los EE.UU., pero también de la Argentina, Brasil, Chile, Croacia, Israel, Sudáfrica y Tailandia. Se incluyeron pacientes con esquizofrenia, de un año o más de duración, en fase no aguda, de 8 semanas o más, sin cambios en el esquema antipsicótico (con excepción de modificaciones mínimas relacionadas con la tolerabilidad), en el transcurso de las 6 semanas o más antes del estudio. Algunos de los criterios de inclusión fueron carecer de una internación previa por trastornos psiquiátricos durante 8 semanas o más antes del estudio y presentar síntomas moderados o de menor gravedad, a juzgar por las puntuaciones de las secciones de delirio, desorganización conceptual, alucinaciones o pensamiento anómalo en la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Los pacientes tratados con dosis estables de antidepresivos o estabilizadores del estado de ánimo durante un mes o más antes de la visita basal pudieron continuar el tratamiento; en cambio, no se permitió el inicio de la terapia con estos fármacos durante el estudio. El criterio principal de valoración fue el número de pacientes que presentaron eventos adversos, en tanto que las variables de valoración de la eficacia consistieron en los índices de recaídas, el puntaje total en la PANSS y la puntuación de la *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S). Las recidivas se definieron en presencia del agravamiento del puntaje total de la PANSS en un 30%, respecto de los valores basales; más de 3 puntos en la CGI-S; la necesidad de una nueva internación por agravamiento de la psicosis y la aparición de ideación, conducta suicida o riesgo de daño para el paciente u otras personas.

Solo el 19% de los pacientes tuvo recaídas (114 de 608). Los índices de recurrencia fueron del 20% en el grupo de lurasidona (82 de 410), en comparación con 16% entre los pacientes asignados a risperidona (32 de 198), con un número necesario de pacientes a tratar (NNT [*number needed to treat*]) de 27 (diferencia no significativa) a favor de la risperidona. En los dos grupos de tratamiento, las estimaciones de Kaplan-Meier sugirieron probabilidades de recidiva inferiores a 0.5 al año. El *hazard ratio* (HR) de recidiva al comparar la lurasidona con la risperidona fue de 1.31 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.87 a 1.97; $p = 0.194$). Debido a que el estudio fue diseñado para valorar la falta de inferioridad de la lurasidona, en comparación con la risperidona, sobre la estimación de índices esperados de recurrencia de 35% al año en ambos grupos de tratamiento, la prueba de no inferioridad no se pudo interpretar porque los índices de recidiva fueron sustancialmente más bajos que los esperados inicialmente.

El puntaje total de la PANSS disminuyó al año en el grupo de lurasidona (-4.7; IC 95%: -6.4 a -3) y

risperidona (-6.5; IC 95%: -8.8 a -4.3), sin diferencias significativas entre ambos fármacos en los puntajes totales de la PANSS, en cualquier momento de valoración, durante los 12 meses. El puntaje de la CGI-S disminuyó desde el inicio hasta el año en el grupo de lurasidona (-0.4; IC 95%: -0.5 a -0.3) y risperidona (-0.4; IC 95%: -0.5 a -0.2).

Los 3 efectos adversos más frecuentes de la lurasidona, respecto de la risperidona, fueron las náuseas (17% y 11%), el insomnio (16% y 13%) y la sedación (15% y 14%, respectivamente). Los 3 efectos adversos más comunes entre los pacientes tratados con risperidona, respecto de lurasidona, fueron el aumento de peso (20% y 9%), la somnolencia (18% y 14%) y las cefaleas (15% y 10%, en ese orden). La incidencia de acatisia, como efecto adverso, fue del 14% y 8% en los pacientes asignados a lurasidona y risperidona, respectivamente; sin embargo, los índices de interrupción del protocolo por acatisia fueron bajos en los dos grupos (1% en los pacientes tratados con lurasidona, en comparación con 1.5% en los sujetos asignados a risperidona). El aumento de peso del 7% o más fue más común entre los pacientes que recibieron risperidona (14%, en comparación con 7% entre los sujetos asignados a lurasidona). Los cambios en los niveles séricos de prolactina también fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron risperidona. Los índices de interrupción prematura del protocolo por cualquier motivo fueron más elevados con la lurasidona, en comparación con la risperidona (269 de 419 [64%] y 105 de 202 [52%]), con un NNT de 9 (IC 95%: 5 a 26) a favor de la risperidona. Sin embargo, no se registraron diferencias sustanciales entre los grupos en el período hasta la interrupción del estudio por ineficacia, efectos adversos u otros motivos.

Estudio NCT00789698 (Loebel y col.)

En este estudio de extensión de 12 meses se comparó la eficacia de la lurasidona con la de un comparador activo en pacientes con esquizofrenia, de 18 a 75 años. Entre los 353 sujetos que completaron el estudio inicial, con diseño a doble ciego, de 6 semanas de duración, 292 pacientes (83%) ingresaron al estudio de prevención de recaídas, de 12 meses, durante el cual fueron asignados a dosis flexibles de lurasidona, de 40 a 160 mg por día ($n = 207$), o a continuar la terapia con quetiapina de LP, en dosis de 200 a 800 mg diarios ($n = 85$). El estudio se llevó a cabo en 58 centros de 6 países; la cuarta parte de los pacientes se reunió en los EE.UU.

La respuesta se definió en los pacientes con reducción del 20% o mayor en el puntaje total de la PANSS y con 4 puntos o menos en la CGI-S. Un total de 139 pacientes tratados con lurasidona y 79 sujetos asignados a quetiapina de LP fue incluido en el análisis principal de no inferioridad de prevención de recaídas. Las recidivas se definieron en los pacientes con agravamiento del 30% o más en el puntaje total de la PANSS, 3 puntos o más en el CGI-S, una nueva internación por el agravamiento de la psicosis o aparición de ideación, conducta suicida o riesgo para sí o para terceros.

El índice de recaída fue del 21% en los pacientes tratados con lurasidona (29 de 139) y de 27% entre los sujetos que recibieron quetiapina de LP (21 de 79), con un NNT de 18 (diferencia no significativa) a favor de la lurasidona. En los dos grupos de tratamiento, la probabilidad estimada de recaída (curvas de Kaplan-Meier) fue de menos de 0.5 al año, motivo por el cual la mediana de la supervivencia hasta la recidiva no pudo calcularse en ninguno de los grupos. El HR de recurrencia para la lurasidona, en comparación con la quetiapina de LP, fue de 0.73 (IC 95%: 0.41 a 1.30), con lo cual se confirmó la falta de inferioridad de la lurasidona respecto de la quetiapina.

Se observó una ventaja a favor de la lurasidona, en términos del riesgo de internación; la probabilidad de hospitalización a los 12 meses fue considerablemente más baja en los pacientes que recibieron lurasidona, respecto de los sujetos asignados a quetiapina de LP (10% y 23%, respectivamente; NNT de 8; IC 95%: 5 a 37; $p < 0.05$, con un HR de 0.43; IC 95%: 0.19 a 1.0). Más pacientes asignados a lurasidona alcanzaron la remisión (62% en comparación con 46% entre los participantes que recibieron quetiapina de LP), con un NNT de 7 (IC 95%: 4 a 52). Se registraron cambios significativamente más importantes en el puntaje total de la PANSS en los pacientes que recibieron lurasidona, en comparación con los sujetos asignados a quetiapina de LP (-5.0, respecto de +1.7); sin embargo, los cambios registrados en la CGI-S fueron similares en los dos grupos.

Los 3 efectos adversos más comunes en el grupo de lurasidona fueron la acatisia (13%), las cefaleas (11%) y el insomnio (8%), mientras que los 3 efectos adversos más frecuentes en los pacientes que recibieron quetiapina de LP fueron el agravamiento de la esquizofrenia (15%), el insomnio (9%) y las cefaleas (9%). Los índices de acatisia fueron del 11% y 2% entre los pacientes tratados con lurasidona y quetiapina de LP, respectivamente. La quetiapina de LP se asoció con mayor frecuencia con un aumento de 7% o más del peso corporal (27.5% en comparación con 14% en el grupo de lurasidona, al sexto mes, y 15% y 11.5%, en el mismo orden, a los 12 meses). Los índices de interrupción por efectos adversos fueron similares en los dos grupos: 7% en el de lurasidona en comparación con 5% en el de quetiapina de LP.

Otros estudios. En otros artículos se refirieron ventajas para la lurasidona, respecto de la quetiapina de LP, en términos del rendimiento cognitivo; asimismo, en un estudio farmacoeconómico, los resultados favorecieron a la lurasidona, esencialmente como consecuencia de los índices más bajos de nuevas internaciones por recurrencias.

Estudio NCT01435928 (Tandon y col.)

El ensayo tuvo un diseño clásico, aleatorizado, de interrupción de la terapia; 285 pacientes, de 18 a 75 años, con esquizofrenia estable, fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con lurasidona (40 a 80 mg por día; $n = 144$) o placebo ($n = 141$) durante

28 semanas. La investigación se realizó en 71 centros de 7 países; los 45 centros de los EE.UU. reunieron alrededor del 70% de todos los pacientes. Inicialmente, los participantes fueron incluidos en una fase abierta de estabilización: 676 pacientes con enfermedad aguda fueron tratados con lurasidona, en dosis iniciales de 40 mg por día, durante 12 a 24 semanas, con ajuste gradual hasta las últimas 4 semanas de este período. La estabilidad clínica se definió en presencia de un puntaje total en la PANSS ≤ 70 ; puntajes ≤ 4 en todas las secciones de la subescala positiva de la PANSS y en la sección de falta de cooperación y puntaje < 4 en la CGI-S. La recidiva se definió con un incremento $\geq 25\%$ en el puntaje total de la PANSS y agravamiento de la CGI-S de un punto o más en 2 controles consecutivos, separados por no más de 10 días; un puntaje ≥ 5 en las secciones de hostilidad y falta de cooperación de la PANSS (enfermedad moderadamente grave) o puntaje ≥ 5 en 2 secciones o más de la PANSS, entre otros criterios definitorios.


Los índices de recurrencia fueron del 30% en los pacientes tratados con lurasidona y de 41% en el grupo placebo, con un NNT de 9 (IC 95%: 5 a 426) a favor de la lurasidona. Los índices estimados de recidivas en la semana 28 fueron del 42% y 51%, respectivamente, con una mediana del intervalo hasta la recaída cercana a 28 semanas en el grupo placebo, pero imposible de calcular en los pacientes que siguieron el tratamiento con lurasidona. El HR para la recurrencia para la lurasidona, respecto del placebo, fue de 0.66 (IC 95%: 0.45 a 0.98), lo que indicó su superioridad. Los pacientes asignados a placebo presentaron empeoramiento del puntaje total de la PANSS y de la CGI-S, respecto de aquellos que recibieron lurasidona. Se destacó que la lurasidona retrasó significativamente el intervalo hasta la recidiva en los pacientes incluidos en los centros no ubicados en los EE.UU. ($n = 85$; prueba de orden logarítmico, $p = 0.010$), pero no en aquellos que participaron en centros de ese país ($n = 200$; prueba de orden logarítmico, $p = 0.414$).

Durante la fase abierta de estabilización, los efectos adversos más comunes fueron la acatisia (14%), las cefaleas (11%) y las náuseas (10%). Durante la fase a doble ciego, los 3 efectos adversos más frecuentes, en los pacientes que recibieron lurasidona, fueron la esquizofrenia (8%), el insomnio (6%) y la ansiedad o el dolor lumbar (4% en cada caso). Las 3 manifestaciones secundarias más frecuentes en el grupo placebo fueron la esquizofrenia (9%), el insomnio (7%) y las cefaleas (3.5%). Los índices de acatisia en la fase a doble ciego fueron del 2.1% y 2.8% entre los pacientes asignados a lurasidona y placebo, respectivamente. Los índices de interrupción del tratamiento por efectos adversos (incluido el agravamiento de la enfermedad) durante la fase a doble ciego fueron del 14% y 16%, en el mismo orden. Se comprobaron cambios mínimos en el peso corporal y los niveles de glucosa, lípidos y prolactina. Los índices de interrupción del protocolo por cualquier motivo fueron del 48% y 58% en los pacientes del

grupo de lurasidona y placebo, respectivamente, con un NNT de 10 (diferencia no significativa), y con una probabilidad estimada del 58% en la semana 28 en el grupo de tratamiento activo y de 70% en el grupo control (prueba de orden logarítmico, $p = 0.070$).

Conclusión

Los resultados en conjunto de estos 3 trabajos confirmaron la superioridad de la lurasidona, respecto del placebo, en términos de la prevención de la recurrencia de la esquizofrenia, como también la falta de inferioridad, en comparación con la quetiapina de LP. Los hallazgos, respecto de la risperidona, fueron difíciles de interpretar. Si bien los pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de lurasidona (40 a 160 mg por día), en el estudio controlado con placebo, la dosis máxima fue de 80 mg diarios, un fenómeno que complica la interpretación de los hallazgos, ya que es sabido que algunos pacientes requieren dosis más altas. Los datos generales avalaron la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad a largo plazo de la lurasidona para prevenir las recurrencias de la esquizofrenia; no obstante, respecto de otras opciones terapéuticas disponibles, la lurasidona parece ejercer menos efectos sobre el peso corporal, con lo cual se reduciría el riesgo de alteraciones en el perfil de lípidos y de aparición de resistencia a la insulina.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154457

6 - Trastornos de Ansiedad y Riesgo de Accidente Cerebrovascular: Revisión Sistemática y Metaanálisis

Pérez-Piñar M, Ayerbe L, Ayis S y colaboradores

Westborough Road Health Centre, Westcliff on Sea; Queen Mary University of London, Londres; Kings College London, Londres; Reino Unido y otros centros participantes

[Anxiety Disorders and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis]

European Psychiatry 41:102-108, Mar 2017

Los trastornos de ansiedad influyen sobre la incidencia de accidente cerebrovascular en forma directa o indirecta debido al efecto que producen estos trastornos sobre otros factores de riesgo cardiovascular.

Los trastornos de ansiedad son cuadros muy frecuentes que generan un nivel considerable de discapacidad. Se estima que la prevalencia de estos trastornos en la población general puede alcanzar el 29%. A su vez, el accidente cerebrovascular (ACV) es causa frecuente de muerte y discapacidad en todo el mundo. Debido a que el 76% de los casos de ACV son primeros eventos, la prevención primaria desempeña un papel importante.

De acuerdo con la información disponible, los trastornos de ansiedad influyen sobre la incidencia de ACV en forma directa e indirecta; en este último caso, se observa la influencia de los trastornos de ansiedad sobre

otros factores y marcadores de riesgo cardiovascular, como la enfermedad coronaria. De todos modos, no se cuenta con información suficiente al respecto.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre la asociación entre los trastornos de ansiedad y el riesgo de ACV.

Métodos


Los autores realizaron un metanálisis mediante la selección de estudios en las bases de datos PubMed, Embase, PsycINFO, Scopus y *Web of Science*, entre otras fuentes. Luego de analizar la calidad de los estudios a incluir, se llevó a cabo el análisis conjunto del riesgo de ACV en pacientes con trastornos de ansiedad. El análisis incluyó la valoración de la heterogeneidad de los estudios y de la importancia de dicha heterogeneidad. También se analizó el sesgo de publicación, la heterogeneidad real y otras irregularidades metodológicas. Los análisis de sensibilidad resultaron en la exclusión de los estudios cuyas características afectarían la obtención de resultados fidedignos.

Resultados

La selección efectuada resultó en la inclusión de 8 estudios poblacionales, de calidad elevada, efectuados en 950 759 pacientes residentes en los EE.UU., Reino Unido, Canadá, Taiwán y los Países Bajos. En la mayoría de los estudios se incluyeron pacientes con diferentes trastornos de ansiedad, en tanto que en otros trabajos solo se evaluaron sujetos con trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de pánico.

El período de seguimiento varió entre 10 y 22 años. La incidencia de ACV fue de 0.2% al 12.6%. Los porcentajes más elevados se obtuvieron en los estudios con períodos más prolongados de seguimiento.

Los resultados obtenidos en uno de los trabajos indicaron una asociación entre la ansiedad y el ACV no fatal. En otro estudio se informó la relación entre la ansiedad y todos los tipos de ACV, con especial énfasis en el ACV isquémico. No obstante, las asociaciones no fueron significativas. Tres estudios indicaron el aumento significativo del riesgo de ACV en pacientes con ansiedad. Además, en un ensayo se halló una asociación de tipo dosis-respuesta entre ambas variables. La heterogeneidad entre los estudios fue baja y no significativa. No se halló un sesgo notorio asociado con la publicación, la metodología y la calidad de los estudios, entre otras variables. Según los resultados de algunos trabajos, el efecto de los síntomas de ansiedad sobre el riesgo de ACV puede detectarse a corto plazo. El papel de los factores de riesgo cardiovascular, en términos de asociación entre la ansiedad y el ACV, se evaluó en un trabajo y los resultados indicaron la relación entre la ansiedad y

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

el ACV aun al tener en cuenta la presión arterial, el nivel de colesterol, la presencia de diabetes mellitus, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y antihipertensivos, la actividad física y el tabaquismo. Finalmente, la presencia de depresión no influyó sobre la asociación entre el ACV y la ansiedad.

Discusión

Los estudios disponibles sobre la asociación entre el riesgo de ACV y los trastornos de ansiedad son escasos, pero de buena calidad. De acuerdo con los datos disponibles, existe relación entre la ansiedad y el ACV. Concretamente, el riesgo de ACV aumenta un 24% entre los pacientes con trastornos de ansiedad. Es posible que el riesgo de ACV aumente durante los 3 primeros años desde el diagnóstico del trastorno de ansiedad y sea aún más elevado entre los pacientes con cuadros de ansiedad grave.

Según los investigadores, no hay datos suficientes que permitan explicar la asociación entre los trastornos de ansiedad y el ACV. Es posible que el aumento de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes con trastornos de ansiedad esté involucrado en el incremento del riesgo de ACV. Sin embargo, el único estudio que evaluó los factores de riesgo cardiovascular no concluyó que estos permitan explicar el aumento del riesgo de ACV; es decir, es posible que exista una asociación biológica entre la ansiedad y el ACV. En este sentido, se destaca la relación entre los trastornos de ansiedad y la afectación del ritmo cardíaco, el aumento de los marcadores de inflamación, la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) y el incremento del riesgo de aparición de placas carotídeas, entre otros factores.

Es sabido que la ansiedad persistente se asocia con la hiperactividad del eje HHA y con la activación continua del sistema nervioso simpático. A su vez, el aumento del nivel de diferentes neuropéptidos puede incrementar la presión arterial y la liberación de citoquinas proinflamatorias y procoagulantes. Además, el aumento del nivel de cortisol parece disminuir la actividad del eje HHA y favorecer la aparición de dislipidemia. Los resultados obtenidos en la presente revisión coincidieron con lo informado en un estudio anterior que halló una asociación entre el estrés psicosocial y el riesgo elevado de ACV.

Es posible que la aplicación de diferentes herramientas para la evaluación de la ansiedad haya afectado los resultados obtenidos en el presente metanálisis. La aplicación de métodos estadísticos diferentes también podría influir sobre los resultados obtenidos. Además, solo se contó con 8 estudios, lo cual representa otra limitación a tener en cuenta a la hora de analizar los resultados. Según los autores, es necesario contar con estudios adicionales que permitan

conocer con mayor profundidad la asociación entre los trastornos de ansiedad y el ACV.

Conclusión

Los trastornos de ansiedad pueden predecir la aparición de enfermedad coronaria y ACV. Esta asociación debe informarse a los pacientes con el fin de destacar la importancia del cuadro clínico. Es posible que el tratamiento de los pacientes con trastornos de ansiedad afecte en forma positiva la incidencia de enfermedad coronaria y ACV.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155036

7 - Tratamiento de la Fibromialgia: Mensajes Principales de las Normas Recientes Basadas en la Información

Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA

Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken, Alemania; Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel; Université Paris Descartes, Paris, Francia; McGill University Health Centre, Quebec, Canadá y otros centros participantes

[Management of Fibromyalgia: Key Messages from Recent Evidence-Based Guidelines]

Polskie Archiwum Med Wewn 127(1):47-56, Ene 2017

La fibromialgia es frecuente y se asocia con costos sustanciales para los sistemas de salud. El tratamiento debe ser individualizado; en los pacientes con dolor intenso se indica duloxetina, pregabalina o tramadol, mientras que los trastornos del sueño se tratan con amitriptilina, ciclobenzaprina o pregabalina. Las terapias no farmacológicas parecen útiles en algunos casos.

Si bien la frecuencia estimada de fibromialgia difiere según los criterios diagnósticos aplicados, el país y el ámbito de atención médica, en una revisión se refirió una prevalencia global promedio de 2.7% (0.4% a 9.3%), con valores de 3.1% en el continente americano, 2.5% en Europa y 1.7% en Asia. Esta enfermedad es más común en las mujeres; la relación mujer:hombre fue de 3:1 en los estudios epidemiológicos y de 8:1 a 10:1 en los trabajos clínicos.

Dos estudios realizados en los EE.UU. y Alemania revelaron que los pacientes con fibromialgia utilizan una amplia variedad de terapias farmacológicas y no farmacológicas. La enfermedad se asocia con costos importantes y el 75% de ellos es atribuible a la pérdida de productividad. La fibromialgia de mayor gravedad se asocia con consecuencias económicas más desfavorables.

Aunque el concepto de la fibromialgia sigue motivando debates, tanto entre los investigadores como en el ámbito clínico, los estudios por neuroimágenes y los trabajos de experimentación fisiológica realizados en las dos últimas décadas pusieron de manifiesto la importancia de la sensibilización central o centralización del dolor, es decir, el mayor procesamiento del dolor como

mecanismo fisiopatogénico fundamental en la fibromialgia y los trastornos asociados.

La fibromialgia se caracteriza por un síndrome somático funcional, de distrés corporal o trastorno somatoforme. Debido a que existe superposición entre la fibromialgia y otras enfermedades asociadas con dolor crónico, recientemente se ha sugerido la denominación de trastornos de superposición asociados con el dolor crónico (*chronic overlapping pain conditions*). Algunas de las enfermedades que se superponen con la fibromialgia son los trastornos de la articulación temporomandibular, el síndrome de intestino irritable y el síndrome de vejiga dolorosa. En este contexto, la *International Association for the Study of Pain* sugirió considerar a la fibromialgia esencialmente un síndrome doloroso.

En los últimos 5 años se publicaron 4 normas basadas en la información para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia. El objetivo de la presente revisión fue resumir las recomendaciones de las normas canadienses, alemanas e israelíes para el diagnóstico de la fibromialgia y aquellas de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) para el tratamiento de la enfermedad.

Diagnóstico

El retraso diagnóstico de la fibromialgia es habitual, como consecuencia de la falta de reconocimiento de que un paciente con dolor crónico generalizado (DCG) puede reunir los criterios de la enfermedad y porque muchos profesionales no aceptan el concepto de fibromialgia o consideran que el diagnóstico puede ser deletéreo para los pacientes o los sistemas de salud. Sin embargo, el diagnóstico correcto se asocia con la reducción de los niveles de ansiedad, con la solicitud de menos estudios diagnósticos y con más probabilidades de indicar el tratamiento óptimo en cada paciente. En este escenario, la detección de los pacientes con DCG, mediante la utilización de un diagrama de dolor completado por los pacientes, es sumamente importante. El *Fibromyalgia Survey Questionnaire*, que refleja los criterios diagnósticos de la fibromialgia de 2011 y 2016, es una de las herramientas más útiles en este sentido.

Las recomendaciones vigentes establecen que los pacientes con DCG deben ser sometidos a una evaluación clínica y psicológica completa, mientras que algunos estudios bioquímicos pueden ser de ayuda para el diagnóstico diferencial de la fibromialgia. Las normas canadienses, alemanas e israelíes coinciden en que el diagnóstico de la fibromialgia es clínico, en tanto que los estudios de laboratorio se solicitan para descartar enfermedades alternativas, asociadas con síntomas similares a los de la fibromialgia.

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de fibromialgia se establece en función de los antecedentes clínicos; el examen físico, que revela dolor generalizado a la presión en músculos, articulaciones y tendones, en ausencia de otras enfermedades que puedan explicar el dolor y la fatiga, y las pruebas

básicas de laboratorio, como el hemograma y la determinación de los niveles séricos de proteína C-reactiva, calcio, creatina fosfoquinasa, hormona estimulante de la tiroides y 25-hidroxivitamina D, útiles para descartar enfermedades metabólicas o inflamatorias.

Algunos puntos importantes al momento de establecer el diagnóstico de fibromialgia son el antecedente familiar de dolor crónico (dolor lumbar o "reumatismo"), los antecedentes personales de dolor (cefaleas, dolor abdominal y dolores articulares) en la niñez y la adolescencia, la historia prolongada de dolor local, el inicio de dolor generalizado en relación con estrés físico, psicosocial o ambos, el antecedente de estrés físico o psicosocial (incluso de abuso en la infancia), la hipersensibilidad general al tacto, los olores, los ruidos y los sabores, el estado de vigilancia excesiva y los síntomas somáticos múltiples (gastrointestinales, urológicos, ginecológicos y neurológicos), en combinación con el diagnóstico previo de dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, síndrome de vejiga dolorosa, cefalea tensional, migrañas y trastornos de la articulación temporomandibular. Es importante considerar los criterios diagnósticos sugeridos por las distintas organizaciones.

En 1990, un grupo del *American College of Rheumatology* (ACR), con experiencia en el tratamiento de pacientes con fibromialgia, sugirió que el DCG de 3 meses de duración como mínimo y la presencia de al menos 11 de 18 puntos con dolor a la presión permiten diferenciar con precisión a los pacientes con fibromialgia de los controles. Sin embargo, estos criterios no incluyen la fatiga, los trastornos del sueño y los síntomas cognitivos, habituales en los pacientes con esta enfermedad. Además, la validez y la confiabilidad de los puntos dolorosos a la presión fueron cuestionadas en el ámbito de la práctica diaria.

Por este motivo, los criterios del ACR de 2010 eliminaron este parámetro, que fue reemplazado por el *Widespread Pain Index* (WPI), un recuento de 19 regiones corporales en las que el paciente refiere dolor o sensibilidad a la presión. En segundo lugar, se incorporó la valoración, en escalas de 0 a 3 puntos de gravedad, de la fatiga, el sueño no reparador, los problemas cognitivos y la magnitud de los síntomas somáticos; estas secciones se combinan en la *Symptom Severity Scale* (SSS). En las normas del ACR de 2010 se considera que el WPI y la SSS pueden combinarse; además, es requisito que el paciente refiera el mismo nivel sintomático durante 3 meses como mínimo y que no presente otras alteraciones como causa del dolor.

Debido a la complejidad de la valoración práctica de los criterios del ACR de 2010, estos fueron modificados en 2011. En este caso, la evaluación la completa el paciente: el *Fibromyalgia Survey Questionnaire* (FSQ, también denominado *Fibromyalgia Symptom Scale* y *Polysymptomatic Distress Scale*), que es aplicable en investigación y el ámbito clínico. El cuestionario permite conocer el número de sitios dolorosos y la gravedad de los síntomas somáticos. El diagnóstico de

fibromialgia se establece en los pacientes con 7 regiones dolorosas o más de las 19 evaluadas con el WPI, con un puntaje de 5 puntos o más (de 12) en la SSS o con 3 a 6 sitios dolorosos en el WPI y un puntaje de 9 o más en la SSS. Los síntomas deben tener una duración mínima de 3 meses en ausencia de otros trastornos que puedan ser causa de dolor. El WPI y la SSS integran el FSQ, cuya interpretación debe realizarla el profesional; de hecho, el diagnóstico efectuado solo por el paciente, sobre la base del FSQ, se desaconseja. La combinación del WPI y la SSS permite analizar simultáneamente la gravedad sintomática en cada paciente en vez de considerar la presencia o ausencia de fibromialgia.

Sin embargo, los criterios de 2010 y 2011 aplicados a los síndromes dolorosos regionales se asocian con clasificaciones erróneas; por lo tanto, en 2016 se propuso su modificación, de modo que se consideran 4 a 6 regiones dolorosas en el WPI y una puntuación de 9 o más alta en la SSS. Además, el DCG (sitios dolorosos en al menos 4 de 5 regiones corporales, con excepción del rostro y el abdomen) es un requisito diagnóstico. En las normas de 2016, los criterios diagnósticos de fibromialgia tienen validez, incluso en los pacientes con otros trastornos que pueden ser causa de dolor; por lo tanto, el diagnóstico de fibromialgia no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente graves.

Los índices de concordancia entre los diferentes criterios varían considerablemente en las diversas poblaciones y según el contexto. Si bien los criterios de 2010, 2011 y 2016 pueden ser valorados por el médico generalista, y no sólo por reumatólogos, la aplicabilidad de los criterios de 2010 y 2011 parece depender, en gran medida, del sexo, ya que, en general, las mujeres refieren más "dolor a la presión" que los hombres. Además, para las mujeres, la utilidad de los criterios es semejante, de manera independiente del ámbito en el que se analicen. Para algunos trastornos asociados, como el síndrome de intestino irritable, actualmente se dispone de criterios diagnósticos específicos, como los de Roma I, II y III.

Diagnóstico diferencial

El dolor crónico es un motivo común de consulta; numerosas enfermedades pueden ser causa de dolor corporal difuso y, por lo tanto, complicar el diagnóstico de fibromialgia. Diversas enfermedades, como los trastornos reumáticos inflamatorios, las enfermedades endocrinas y los tumores malignos pueden ser causa del dolor o un factor agravante del DCG y la fatiga. Algunos síntomas de "alerta" obligan a motivar la búsqueda de otras enfermedades asociadas con síntomas similares a los de la fibromialgia.

Ciertas drogas también pueden asociarse con efectos adversos sobre el dolor corporal y motivar confusión al momento de establecer el diagnóstico de fibromialgia. Los agentes hipolipemiantes (estatinas), los inhibidores de la aromataza, los bisfosfonatos y, paradójicamente, los opiáceos son algunos ejemplos. La miopatía asociada con las estatinas es dolorosa, aparece al principio del tratamiento y se asocia con

niveles mayores de creatina fosfoquinasa (sin embargo, esta medición puede ser normal). Los pacientes con dolor o debilidad de intensidad moderada a grave deben interrumpir el tratamiento; por lo general, los síntomas desaparecen en el transcurso de los 2 meses siguientes.

Tratamiento

La estrategia terapéutica óptima en los pacientes con fibromialgia se basa en la valoración exhaustiva del dolor, la función y los aspectos psicosociales.

Las normas canadienses, alemanas e israelíes y la guía de la EULAR establecen que los pacientes deben recibir educación apropiada en relación con la enfermedad y las posibilidades terapéuticas. De esta forma, los niveles de ansiedad, asociados de manera inevitable con el dolor crónico, disminuyen. Los pacientes también tienen que conocer el modelo biopsicosocial de la fibromialgia, ya que diversos factores biológicos (predisposición genética) y psicosociales (estrés) contribuyen en la fisiopatología de la enfermedad y la aparición y la perpetuación de la sintomatología. En las normas canadienses se desalienta la atención excesiva en los eventos desencadenantes, como los eventos traumáticos, físicos o psicológicos, ya que de esta forma se podría comprometer la atención del paciente. En las guías alemanas se hace hincapié en la necesidad de que el paciente comprenda que los síntomas no son atribuibles a una enfermedad orgánica, sino a un trastorno funcional del cerebro, que las manifestaciones clínicas son "reales" y persistentes en la mayoría de los casos y que el alivio sintomático total es un objetivo difícil de alcanzar. El paciente también debe comprender que los síntomas no tienen que afectar su rendimiento funcional, que no reducen la expectativa de vida y que existen alternativas terapéuticas para aliviarlos y lograr, así, una mejor calidad de vida. La EULAR y las normas alemanas recomiendan brindar a los pacientes información escrita acerca de la enfermedad.

Todas las guías ponen énfasis en la necesidad de que los pacientes comprendan que el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida, la funcionalidad y los síntomas. El tratamiento siempre debe ser individualizado sobre la base de las expectativas del paciente y los síntomas que más trastornos generan. Sin embargo, el tratamiento óptimo de los pacientes con fibromialgia se logra mediante la participación de un equipo multidisciplinario y la combinación de alternativas farmacológicas y no farmacológicas (entrenamiento aeróbico y de fortaleza), destinadas a mejorar el dolor y los síntomas asociados, como la depresión, la fatiga, los trastornos del sueño y las comorbilidades.

Tratamiento farmacológico

La eficacia y el perfil de seguridad deben ser contemplados al momento de seleccionar un fármaco determinado. Las drogas se indican siempre en la dosis más baja posible, por lo general, inferior a la sugerida

en los trabajos clínicos y, preferentemente, por tiempo limitado.

No se recomiendan los antiinflamatorios no esteroides, los opioides fuertes y los corticoides. Asimismo, la EULAR no sugiere utilizar inhibidores de la monoaminoxidasa o inhibidores de la recaptación de serotonina. En cambio, la duloxetina y el milnaciprán (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), la amitriptilina (un antidepresivo tricíclico) y la pregabalina (un agente anticonvulsivo) son los fármacos de elección. Sin embargo, solo 10% a 25% de los pacientes, respecto de los asignados a placebo, experimentan alivio considerable del dolor, es decir, reducción de la intensidad del 50% como mínimo. El número necesario de pacientes a tratar para obtener mejoría en un paciente adicional es de 4 a 10. Por lo general, los pacientes con fibromialgia utilizan al menos 2 clases de fármacos; sin embargo, solo se dispone de información que avala la combinación de pregabalina y duloxetina.

La terapia cognitivo conductual parece útil para los pacientes con trastornos del estado de ánimo, mientras que la duloxetina, la pregabalina y el tramadol se indican en aquellos con dolor intenso, mientras que la amitriptilina, la ciclobenzaprina y la pregabalina ayudan en los pacientes con trastornos del sueño. Según las normas alemanas, el tratamiento individual se basa en la preferencia de los pacientes, las comorbilidades y la respuesta a las terapias indicadas con anterioridad. Siempre se deben tener en cuenta las contraindicaciones específicas de los fármacos. La participación de expertos en salud mental es importante, ya que hasta el 80% de los pacientes con fibromialgia presenta depresión o ansiedad en comorbilidad.

La mejoría de la calidad de vida es un objetivo primordial del tratamiento de la fibromialgia. La estrategia terapéutica debe ser individualizada y la respuesta, evaluarse en forma periódica, con atención especial a los síntomas que más comprometen el bienestar de los pacientes. Cada uno de los síntomas puede valorarse por medio de escalas visuales analógicas, de Likert o narrativas. También se aplican herramientas que permitan conocer la magnitud de la respuesta al tratamiento indicado.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154459



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

8 - Utilidad de la Vilazodona en el Trastorno de Ansiedad Generalizada

Durgam S, Gomoll C, Sheehan DV y colaboradores

Journal of Clinical Psychiatry 77(12):1687-1694, Dic 2016

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG), caracterizado por un estado de preocupación excesiva, se asocia con deterioro considerable del funcionamiento de los pacientes. Los síntomas físicos y psiquiátricos y el deterioro funcional vinculado con el TAG ocasionan costos importantes para el paciente y los sistemas de salud.

La vilazodona es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en los adultos. Los ISRS se consideran los fármacos de primera línea para el tratamiento del TAG; sin embargo, a diferencia de otros ISRS, la vilazodona también ejerce efectos agonistas parciales sobre los receptores 5-HT_{1A}. Según estudios efectuados en pacientes con TDM, la dosis recomendada de vilazodona es de 20 a 40 mg por día; esta misma dosis también parece adecuada para el tratamiento del TAG.

Un análisis *post hoc* con los datos conjuntos de 2 estudios realizados en pacientes con TDM sugirió que la vilazodona se asocia con efectos ansiolíticos; en ese análisis se comprobaron diferencias significativas en el puntaje general de la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) después de 8 semanas de tratamiento a favor del uso de 40 mg diarios de vilazodona respecto de placebo ($p < 0.001$). En los trabajos preliminares con vilazodona en pacientes con TAG se observaron efectos beneficiosos en los sujetos asignados a la administración de 40 mg diarios, no así con el uso de 20 mg por día.

El presente estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con vilazodona, en dosis flexibles, como forma aguda de terapia en pacientes adultos con TAG.

La investigación, aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo, se llevó a cabo en 36 centros de los EE.UU. entre 2013 y 2014. El estudio duró 10 semanas (una semana de rastreo, 8 semanas de tratamiento a doble ciego y una semana final a doble ciego, durante la cual la dosis de la droga se redujo paulatinamente).

Los participantes fueron asignados al tratamiento con vilazodona, en dosis de 10 mg por día durante la primera semana y 20 mg diarios a partir de la segunda semana. Al final de la segunda o la cuarta semana, los sujetos que no presentaron una respuesta satisfactoria y que no tuvieron efectos adversos pudieron incrementar la dosis a 40 mg por día, en tanto que los que respondieron favorablemente continuaron con 20 mg

por día. Después de finalizada la cuarta semana no se permitió otro aumento de la dosis.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 18 a 70 años, con TAG según los criterios de la cuarta edición del texto revisado del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Fue requisito que los participantes presentaran un puntaje total en la HARS de 20 o más, 2 puntos o más en las secciones 1 (estado de ánimo ansioso) y 2 (tensión) de la HARS, 4 puntos o más en la *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S) y 17 puntos o menos en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), de 17 secciones.

Mediante la HARS se valoró la eficacia del tratamiento en las semanas -1 (rastreo); 0 (basal) y 1, 2, 4, 6 y 8. Otras escalas utilizadas, en diferentes momentos, fueron la *Sheehan Disability Scale* (SDS), la HDRS₁₇, la CGI y la *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I). La seguridad del tratamiento se determinó a partir de los cambios en el examen físico, el electrocardiograma, la *Columba-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS), el *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* (CSFQ) y los resultados de laboratorio; específicamente, se analizaron las modificaciones en el perfil de lípidos y la glucemia.

Los análisis de seguridad se realizaron en todos los pacientes aleatorizados que recibieron una dosis o más de vilazodona. Los análisis de eficacia se efectuaron en la población por intención de tratar modificada (PITm), es decir, en los sujetos aptos para el análisis de seguridad con una o más determinaciones de la HARS, luego de la valoración basal.

El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje total de la HARS, desde el inicio hasta la octava semana, para lo cual se aplicaron modelos de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMMR), con los casos observados, sin imputación de los datos faltantes; sin embargo, en un análisis de sensibilidad, estos datos se abordaron con el método de arrastre a partir de la última observación, un procedimiento más conservador que el MMMR.

El criterio secundario de valoración de eficacia fue el cambio, desde el inicio hasta la semana 8, en el puntaje total de la SDS (dominios laboral y escolar, vida social y vida familiar). También se realizó un análisis de sensibilidad con los datos faltantes. La magnitud del efecto se calculó con la *d* de Cohen.

Otros criterios de eficacia fueron los cambios en la semana 8 en las subescalas *HARS Psychic Anxiety* y *HARS Somatic Anxiety*, los dominios 1 y 2 de la HARS, los 3 dominios de la SDS, la HDRS₁₇, la CGI-S, la CGI-I y los índices de respuesta en la HARS (mejoría del 50% o más, respecto de los valores basales) y en la CGI-I (2 puntos o menos). Los índices de respuesta se analizaron con modelos mixtos lineales generalizados.

El análisis de eficacia se basó en 400 pacientes: 200 asignados a placebo y 200, a vilazodona. El 76%

de los pacientes de la población para el análisis de seguridad completaron la fase de tratamiento a doble ciego: significativamente más pacientes asignados a tratamiento con vilazodona (29%), respecto de los sujetos del grupo placebo (19%), interrumpieron el estudio de manera prematura ($p < 0.05$), sobre todo por la aparición, en el primer caso, de efectos adversos ($p = 0.0004$, en comparación con el placebo). Las características demográficas y físicas basales fueron similares en los dos grupos. La edad promedio de los participantes fue de 39.9 años; 65% eran mujeres y 77%, de raza blanca.

El puntaje promedio basal de la subescala *HARS Psychic Anxiety* fue más alto, en comparación con el de la subescala *Somatic Anxiety* (alrededor de 14 y 10 puntos, respectivamente). Los puntajes basales promedio en la HDRS₁₇ fueron de 13 en los dos grupos, es decir que la población analizada no presentó depresión o solo tenía depresión leve.

La diferencia promedio de los cuadrados mínimos (DPCM) en el cambio del puntaje total de la HARS desde el inicio hasta la octava semana favoreció significativamente al tratamiento con vilazodona, en dosis de 20 a 40 mg por día, respecto del placebo, al utilizar los MMR (p = 0.0048); el tamaño estimado del efecto fue de 0.31. La diferencia entre los dos grupos fue significativa a partir de la cuarta semana y persistió hasta la semana 8. Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron similares.

La DPCM, desde el inicio y la semana 8, en el puntaje total de la SDS fue significativa para la vilazodona, respecto del placebo, en los MMR (p = 0.0236); el tamaño estimado del efecto fue de 0.29.

Se registraron diferencias significativas en el cambio del puntaje desde el inicio hasta la semana 8 en todos los parámetros adicionales de eficacia a favor de la vilazodona respecto del placebo (MMR); la diferencia en el puntaje de la CGI-I en la semana 8 también fue significativa. Las diferencias en los índices de respuesta en la HARS y la CGI-I y en los índices de remisión de la SDS fueron sustanciales para la vilazodona, respecto del placebo; el número necesario de pacientes a tratar para observar respuesta en términos de la HARS y de la CGI-I, y para obtener remisión en la SDS, fueron de 6 y 7, respectivamente.

La duración promedio del tratamiento fue de 46.7 días en el grupo de vilazodona y de 50.1 días en el asignado a placebo. La exposición fue de 27.7 y 25.8 pacientes/años en los grupos de tratamiento activo y de control, respectivamente. El 63.9% de los pacientes requirió 40 mg diarios de vilazodona, cuya dosis promedio fue de 26.2 mg por día.

Se registraron efectos adversos en el contexto del tratamiento en el 64% de los sujetos del grupo asignado a placebo y en el 79% de aquellos que recibieron vilazodona. Los efectos adversos que motivaron la interrupción del protocolo fueron más frecuentes en el grupo de vilazodona, respecto del grupo placebo ($p < 0.001$); sin embargo, los únicos efectos adversos que motivaron la interrupción del

estudio en 2 o más pacientes asignados a la vilazodona fueron las náuseas (n = 6), los mareos (n = 5), la diarrea (n = 4) y las cefaleas (n = 2).

Los efectos adversos que aparecieron, al menos, en el 5% de los pacientes asignados a la vilazodona y, al menos, con el doble de frecuencia respecto de la observada en el grupo que recibió placebo, fueron las náuseas, la diarrea, los mareos, la fatiga, la eyaculación retardada y la disfunción eréctil. En ambos grupos, la mayoría de los efectos adversos fue de intensidad leve (60%) o moderada (36%) y se registraron durante la fase de tratamiento a doble ciego (placebo, 63%; vilazodona, 77%). Se produjeron 3 efectos adversos graves en 3 pacientes del grupo de vilazodona, pero ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento.

Los cambios promedio en la mayoría de los parámetros de laboratorio, los signos vitales y las enzimas hepáticas fueron leves y similares en los dos grupos. Ningún paciente presentó los criterios de la ley de Hy (elevación de las transaminasas ≥ 3 veces por encima del límite superior normal [LSN], aumento de la bilirrubina total > 2 veces por encima del LSN e incremento de la fosfatasa alcalina < 2 veces por encima del LSN). Se registraron aumentos clínicamente relevantes, pero similares en los dos grupos, para el colesterol total, el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad y la glucemia. Los incrementos más pronunciados aparecieron en el colesterol total (16% y 12% en los grupos de vilazodona y placebo, respectivamente) y los triglicéridos (11% y 10%, en ese orden).

La incidencia de hipotensión ortostática fue semejante en los dos grupos (7%); se produjeron incrementos leves del peso corporal en los pacientes tratados con vilazodona (0.39 kg) y con placebo (0.30 kg). No se produjeron cambios importantes en el electrocardiograma; ningún paciente presentó prolongación del intervalo QT corregido.

La frecuencia de ideación suicida en la C-SSRS fue de 8% y 5% entre los pacientes asignados a la vilazodona y al placebo, respectivamente; no se registraron suicidios en ninguno de los grupos.

Al final de la fase de tratamiento a doble ciego, los cambios promedio en el puntaje total del CSFQ fueron de +0.9 punto en el grupo de vilazodona y de +0.5 punto en el grupo placebo. Los hombres que recibieron vilazodona presentaron una disminución promedio leve (-0.3 punto), en tanto que los del grupo placebo presentaron un aumento de 0.5 punto. Se registraron incrementos leves en las mujeres asignadas a la vilazodona (+1.0) y a placebo (+1.1). Se detectaron efectos adversos relacionados con la función sexual en el 8% de los participantes asignados a la vilazodona y en el 2% de los del grupo control; un paciente tratado con vilazodona interrumpió el protocolo de manera prematura por efectos adversos sexuales. Los únicos trastornos de la función sexual que aparecieron en más de 2 pacientes del grupo de tratamiento activo fueron la eyaculación retardada, la disfunción eréctil y la disminución de la libido.

En el presente estudio se confirmó la eficacia de la vilazodona, administrada durante 8 semanas, en pacientes con TAG. La magnitud del efecto fue de 0.31, similar a la referida con los antidepresivos de segunda generación en los pacientes con TAG (0.32). Si bien los cambios promedio en los puntajes de la HDRS₁₇ también fueron significativos, no resultaron clínicamente relevantes, tal vez como consecuencia de la baja prevalencia de síntomas depresivos en la población analizada.

Aunque se dispone de numerosos fármacos para el tratamiento del TAG, se estima que alrededor del 50% de los pacientes no responde favorablemente a la terapia, una situación muy desfavorable para el paciente y los sistemas de salud. El TAG y el TDM a menudo aparecen simultáneamente y se asocian con compromiso de magnitud similar. Diversos trabajos confirmaron que la recuperación de las enfermedades psiquiátricas se relaciona con una mejoría de la funcionalidad; en este contexto, las diferencias mínimas clínicamente relevantes son muy útiles para determinar, con precisión, la eficacia de los distintos tratamientos. Para la SDS, la diferencia mínima clínicamente relevante es de 4 puntos en la escala total y de 1 a 2 puntos en cada subescala, de modo que las mejoras registradas en el presente análisis se consideran suficientes en cuanto a la percepción de la mejoría por los propios pacientes. Asimismo, los índices de remisión fueron mucho más elevados entre los pacientes que recibieron vilazodona, en comparación con aquellos asignados a placebo; este fenómeno también repercutió muy favorablemente en la recuperación funcional.

Aunque los efectos adversos gastrointestinales, sobre todo las náuseas y la diarrea, fueron más frecuentes en los pacientes asignados a la vilazodona, rara vez motivaron la interrupción del tratamiento (n = 6 y 4, respectivamente). Los cambios en las variables bioquímicas, metabólicas, clínicas y electrocardiográficas fueron leves y similares en los dos grupos de tratamiento. Algunos estudios epidemiológicos sugirieron que el TAG puede asociarse con comportamiento suicida, pero solo 2 pacientes (uno de cada grupo) refirieron ideación suicida, que remitió en el curso del día.

La disfunción sexual es un efecto adverso conocido de los ISRS y uno de los menos aceptados por los pacientes. Aunque estos efectos adversos fueron más comunes entre los pacientes que recibieron vilazodona, respecto de los asignados a placebo, solo motivaron el abandono del tratamiento en un caso.

La corta duración del estudio, el diseño *post hoc* y la falta de un comparador activo fueron las limitaciones principales; asimismo, los resultados podrían no ser aplicables a los pacientes con comorbilidad depresiva más grave, ya que en este análisis fueron excluidos los pacientes con síntomas depresivos graves.

En conclusión, en el presente estudio se registraron diferencias significativas a favor del tratamiento con vilazodona, desde el inicio hasta la octava semana, en el puntaje total de la HARS y de la SDS, como también

en los dominios individuales de la SDS. Por lo tanto, la vilazodona se asocia con la reducción de los síntomas de ansiedad y del compromiso funcional. Los hallazgos en conjunto sugieren que la vilazodona podría ser una opción eficaz y segura para el tratamiento del TAG, una enfermedad con compromiso psiquiátrico y funcional importante, y con costos considerables para el paciente y los sistemas de salud.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154446

9 - La Enuresis Nocturna y las Comorbilidades Psiquiátricas

Amiri S, Shafiee-Kandjani AR, Abdi S y colaboradores

Urology Journal 14(1):2968-2972, Ene 2017

La enuresis nocturna (EN), es decir, la micción involuntaria diurna o nocturna luego de la adquisición del control vesical, en ausencia de trastornos psiquiátricos, es una alteración frecuente en los niños. Se define en presencia de, al menos, 2 micciones involuntarias por semana durante 3 meses consecutivos, como también cuando el hecho de "mojar la cama o la ropa" genera ansiedad y frustración graves. La incidencia estimada de EN en los niños de 5 y 10 años es de 10% y de 3% a 5%, respectivamente; alrededor del 1% de los adolescentes de 15 a 18 años también la presentan.

La causa no se conoce con exactitud; el retraso puberal y del desarrollo del sistema neurológico, la menor capacidad vesical y los trastornos en la secreción de la hormona antidiurética podrían ser algunos de los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el trastorno. No se la considera una enfermedad, sino un síntoma; por lo tanto, diversos factores físicos y psicológicos podrían intervenir en su aparición. Además, se la observa en la mayoría de los niños con trastornos psiquiátricos. En un estudio de Irán, la incidencia de comorbilidad psiquiátrica fue del 89%. En una investigación en niños en edad preescolar, la frecuencia de algún tipo de incontinencia fue de 9.1% (el 8.5% presentó EN, el 1.9% tuvo incontinencia urinaria diurna y el 0.8%, incontinencia fecal). Las enfermedades psiquiátricas más frecuentes fueron el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno oposicionista desafiante (TOD). La frecuencia de incontinencia urinaria fue más elevada en los niños con ambos trastornos en comparación con los pacientes con una única enfermedad psiquiátrica.

La incidencia estimada de EN en los niños y adolescentes con TDAH es de 17.5%; en un estudio, el TOD, en pacientes con TDAH, representó un factor predictivo de EN. Estas observaciones sugieren que la búsqueda de posibles alteraciones psiquiátricas es fundamental en los pacientes con EN. El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de

comorbilidades psiquiátricas en los niños y adolescentes con EN, evaluados en un centro de derivación de la región noroeste de Irán.

El estudio, descriptivo y transversal, se llevó a cabo en 2015. Fueron reunidos 183 niños y adolescentes de 5 a 18 años con EN, derivados a centros psiquiátricos de la *Tabriz University of Medical Sciences*. Los pacientes tenían diagnóstico primario de EN según los criterios del texto revisado de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Fueron excluidos los pacientes con incontinencia urinaria diurna o incontinencia fecal, como también aquellos con infecciones urinarias y diabetes insípida, entre otros criterios.

El diagnóstico de EN y de trastornos psiquiátricos se basó en la entrevista semiestructurada *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS)*, basada en los criterios diagnósticos del DSM-III-R, el DSM-IV, y valorada con escalas de 0 a 3 puntos. Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos para analizar las variables y para estimar la prevalencia de comorbilidades psiquiátricas; la frecuencia de EN en los niños se comparó con pruebas de Fisher; los valores < 0.05 se consideraron significativos.

Fueron evaluados 144 niños (78.7%) y 39 niñas (21.3%), de 8.6 ± 2.3 años (5 a 18 años). La EN se presentó a los 5.2 años en promedio (2 a 11 años). La frecuencia promedio de EN en los últimos 3 meses fue de 27.1 ± 23.7 veces, en tanto que la frecuencia del trastorno en la última semana fue de 2.7 ± 1.6 episodios.

La edad promedio de las madres y los padres en el momento de la participación de sus hijos en el estudio fue de 35.3 y 40.2 años, respectivamente. La madre más joven tenía 23 años y el padre de menos edad, 29 años. Las edades máximas de las madres y los padres fueron de 50 y 70 años, respectivamente.

La mayoría de los pacientes eran los primeros hijos y alumnos de la escuela primaria. Los hermanos y la mayoría de los padres referían antecedentes de EN.

La incidencia de trastornos psiquiátricos entre los niños y adolescentes con EN fue de 79.23%; los trastornos más frecuentes fueron el TDAH (74.9%), el TOD (53%) y los tics crónicos (12%, en su mayoría tics motores; un único paciente presentó tics vocales). Los trastornos de la conducta, el trastorno afectivo bipolar y el trastorno por estrés postraumático fueron las enfermedades psiquiátricas menos comunes. No se registraron diferencias entre los varones y las niñas en la incidencia de trastornos psiquiátricos ($p > 0.05$).

En el presente estudio, los antecedentes de EN fueron más frecuentes en los padres, a diferencia de lo referido en un estudio previo de Turquía, en el cual este antecedente fue más común en las madres de los niños con EN. Asimismo, en el estudio realizado en esta ocasión, la mayoría de los pacientes eran los primeros hijos; es posible que el estrés de los padres al cuidar a su primer hijo y las pautas disciplinarias más estrictas generen estrés grave en los niños, que podría aumentar el riesgo de EN.

El 74.9% de los pacientes con EN presentó TDAH; diversos trabajos mostraron asociaciones fuertes entre ambas enfermedades. Además, la gravedad de la EN podría intervenir en la aparición del TDAH.

En un estudio, el tratamiento con psicoestimulantes redujo la frecuencia de EN; también es sabido que algunos trastornos del lenguaje desempeñan un papel importante en la resistencia al tratamiento de la EN. Por lo tanto, la búsqueda de comorbilidades psiquiátricas cumple una función decisiva desde el punto de vista terapéutico. El TOD fue otro trastorno psiquiátrico común en la población evaluada en la presente oportunidad. La información en conjunto sugiere una posible conexión biológica y neurológica entre la EN, el TDAH y el TOD.

La incidencia de trastornos psiquiátricos no difirió entre niñas y varones, a pesar de que la EN es más común en estos últimos. La prevalencia elevada de alteraciones psiquiátricas en los niños y adolescentes con EN sugiere firmemente que esta enfermedad participaría en la fisiopatogenia de las primeras. Según los investigadores, en los estudios futuros se deberán considerar los diferentes subtipos de EN.

Dado que las comorbilidades psiquiátricas son frecuentes en los niños y adolescentes con EN, la identificación de estas enfermedades es esencial para el tratamiento óptimo de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154450

10 - Relación entre la Migraña y los Trastornos por Internalización

Dindo LN, Recober A, Haddad R, Calarge CA

International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, Dic 2016

Los trastornos por internalización abarcan los trastornos depresivos y de ansiedad. Estos cuadros son prevalentes y tienen consecuencias notorias sobre el funcionamiento de los pacientes. Al igual que los trastornos mencionados, la migraña es una enfermedad crónica que afecta la calidad de vida y el funcionamiento de manera significativa. Según los datos disponibles, el nivel de comorbilidad entre el trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y la migraña es elevado, lo cual tiene consecuencias terapéuticas negativas. Hasta el momento, la información disponible sobre la asociación entre el TDM, el TAG y la migraña en adolescentes y adultos jóvenes es limitada.

El presente estudio se llevó a cabo en adolescentes y adultos jóvenes con el objetivo de evaluar la asociación entre el TDM y la migraña y entre el TAG y la migraña y analizar el papel individual del TDM y el TAG en pacientes con migraña.

Los autores analizaron los resultados de un estudio acerca de los efectos óseos de los inhibidores selectivos

de la recaptación de serotonina (ISRS) en individuos de 15 a 20 años que recibían este tratamiento hace un mes o menos. Luego de la consulta inicial, los participantes fueron evaluados cada 4 meses durante 2 años.

Los diagnósticos psiquiátricos se efectuaron de acuerdo con el texto revisado de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Con este fin también se aplicó la *National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule for Children* (DISC-IV), se evaluaron las historias clínicas y se aplicaron escalas autoadministradas. También se empleó la *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation* para adolescentes (LIFE-A) y el cuestionario *ID Migraine*.

El grupo con migraña fue comparado con el grupo sin migraña mediante una prueba de la *t* de Student y de *chi* al cuadrado o de Fisher, según se tratase de variables continuas y categóricas, respectivamente. La asociación entre la migraña y la psicopatología se analizó mediante análisis de regresión logística. Los análisis se llevaron a cabo mediante el uso del programa SAS versión 9.3.

El grupo con migraña estuvo integrado por una proporción mayor de mujeres en comparación con los pacientes sin migraña. Esta diferencia coincidió con lo esperado de acuerdo con el perfil demográfico de la enfermedad y se tuvo en cuenta al momento de analizar los resultados. El diagnóstico de TDM se asoció con una prevalencia superior de migraña, en tanto que la edad no influyó en forma significativa con los resultados obtenidos. La asociación mencionada no guardó relación con el uso de ISRS. Los pacientes que presentaron TDM durante todo el período de seguimiento tuvieron una probabilidad 5 veces mayor de tener migrañas.

El diagnóstico de TAG se asoció en forma significativa con la presencia de migraña, en tanto que la edad no influyó sobre esta relación. La comorbilidad entre el TAG y el TDM fue significativamente superior entre los pacientes con migraña. No obstante, mientras que el TAG se asoció en forma sustancial con la migraña, la relación correspondiente al TDM fue menos contundente. Finalmente, la duración del TAG también influyó sobre la presencia de migraña.

Los resultados obtenidos permitieron indicar que la migraña se asocia con el aumento de la prevalencia de TDM y TAG, aunque la relación con el TAG fue más contundente en comparación con la asociación con el TDM. El TDM aumentó el riesgo de migraña unas 3.4 veces, en tanto que la presencia de síntomas más graves y persistentes se asoció con una probabilidad aun mayor de migraña. Es posible que el TDM y la migraña tengan características etiológicas en común asociadas con el estrés, el estilo de vida, las conductas de evitación y los mecanismos biológicos.

La comorbilidad entre el TAG y el TDM es frecuente y se asocia de manera significativa con la presencia de

migraña. En coincidencia con lo informado en otros estudios, el TAG se relaciona en forma más notoria con las migrañas en comparación con el TDM. Es posible que los ISRS disminuyan la gravedad de las migrañas, lo cual parece reducir la magnitud de las asociaciones observadas. También es posible que los ISRS exacerben las cefaleas.

La comorbilidad entre la migraña, el TDM y el TAG puede aumentar el riesgo de suicidio, sobredosis y discapacidad. En segundo lugar, los trastornos por internalización y la migraña se relacionan de manera bidireccional. Es decir, el riesgo de tener uno de los trastornos aumenta en presencia de la enfermedad alternativa. En consecuencia, la detección sistemática de trastornos de ansiedad y depresión en pacientes jóvenes que presentan migrañas puede mejorar los resultados del tratamiento y la evolución.

La comorbilidad entre la migraña y los trastornos por internalización podría explicarse en términos neuroquímicos. No obstante, se sugirió la existencia de vulnerabilidades psicológicas compartidas entre los trastornos por dolor y psicopatológicos. En este sentido, se propuso que una estrategia terapéutica psicosocial integrada, destinada a disminuir la evitación y aumentar el nivel de compromiso y aceptación, puede ser útil para mejorar los cuadros de migraña, TDM y TAG.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que la herramienta utilizada para la detección sistemática de la migraña no permitió distinguir entre los cuadros episódicos y crónicos, entre otras desventajas. En segundo lugar, algunos de los psicofármacos que recibían los pacientes pueden aumentar el riesgo de cefaleas. Por último, la generalización de los resultados se ve limitada debido a que solo participaron individuos caucásicos, con un nivel educativo relativamente elevado y una frecuencia considerable de tratamiento psiquiátrico. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer los mecanismos involucrados en las asociaciones halladas en el presente análisis.

La migraña se asoció con el TAG y, en menor medida, con el TDM. El tratamiento con ISRS no modificó en forma significativa esta relación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/155038

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 3 (2017) 26

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	En el tratamiento de la depresión bipolar, ¿cuál de los siguientes enunciados es correcto para la lurasidona?	A) La lurasidona es más eficaz que el aripiprazol y la ziprasidona. B) La lurasidona se asocia con menos aumento de peso en comparación con la quetiapina y la olanzapina. C) La lurasidona se relaciona con menos somnolencia, respecto de la quetiapina y la ziprasidona. D) Todas las respuestas son correctas.
2	¿Cuál es la droga de primera línea para el tratamiento de los pacientes con distonía?	A) Trihexifenidilo. B) Biperideno. C) Levodopa. D) Toxina botulínica.
3	Señale la opción correcta sobre la aplicación de estimulación cerebral profunda en pacientes con síndromes tardíos:	A) Genera depresión. B) Mejora el funcionamiento motor. C) Afecta el funcionamiento cognitivo. D) Empeora la calidad de vida.
4	Señale la opción correcta sobre el neuroticismo:	A) Parece estar involucrado en la comorbilidad entre la ansiedad y la depresión. B) Es un factor de riesgo para la aparición de trastornos de ansiedad y obsesivo compulsivo. C) Es un factor de riesgo para la aparición de depresión. D) Todas las respuestas son correctas.
5	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto respecto de la lurasidona en los pacientes con esquizofrenia?	A) La lurasidona, en dosis de 40 a 80 mg por día, es superior al placebo en términos de la prevención de recaídas. B) La lurasidona, en dosis de 40 a 160 mg por día, es superior a la quetiapina de liberación prolongada en términos de la necesidad de internación y los índices de remisión. C) La lurasidona se asocia con menos riesgo de aumento de peso respecto de otros antipsicóticos. D) Todas las respuestas son correctas.
6	Señale la opción correcta sobre los efectos de los trastornos de ansiedad:	A) Pueden predecir la aparición de accidente cerebrovascular. B) Pueden predecir la aparición de enfermedad coronaria. C) No modifican el riesgo de accidente cerebrovascular. D) Las respuestas A y B son correctas.
7	¿Cuáles son los fármacos más útiles en los pacientes con fibromialgia y dolor intenso?	A) La duloxetina. B) La pregabalina. C) El tramadol. D) Todos ellos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas son correctas.	Los resultados de un metanálisis en red reciente mostraron que la lurasidona es más eficaz que el aripiprazol y la ziprasidona, se asocia con menos aumento de peso en comparación con la quetiapina y la olanzapina y se relaciona con menos somnolencia, respecto de la quetiapina y la ziprasidona.	D
2	Trihexifenidilo.	La primera opción farmacológica para el tratamiento de los pacientes con distonias generalmente es el trihexifenidilo.	A
3	Mejora el funcionamiento motor.	La estimulación cerebral profunda del globo pálido interno genera una mejora del funcionamiento motor en pacientes con síndromes tardíos. Además, no afecta la calidad de vida, el estado de ánimo o la cognición.	B
4	Todas las respuestas son correctas.	La comorbilidad entre los trastornos de ansiedad y la depresión puede vincularse con el neuroticismo, un factor de riesgo que predice la aparición de trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno depresivo mayor y es heredable en el 40% de los casos.	D
5	Todas las respuestas son correctas.	Los resultados de 3 estudios a largo plazo revelaron que la lurasidona, en dosis de 40 a 80 mg por día, es superior al placebo en términos de la prevención de recaídas, mientras que en dosis de 40 a 160 mg por día es superior a la quetiapina de liberación prolongada en términos de la necesidad de internación y los índices de remisión. Además, el fármaco se asocia con menos riesgo de aumento de peso respecto de otros antipsicóticos.	D
6	Las respuestas A y B son correctas.	Los trastornos de ansiedad pueden predecir la aparición de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.	D
7	Todos ellos.	La duloxetina, la pregabalina y el tramadol son los fármacos preferidos en los pacientes con fibromialgia y dolor intenso.	D