

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie **Psiquiatría**

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

Volumen 3, Número 5, Octubre 2018

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

## Artículos Distinguidos

**A - Eficacia antidepressiva de la quetiapina**  
*Chiara Rovera, SIIC*..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

**1 - Uso de N-Acetilcisteína para el Tratamiento de la Adicción a la Cocaína. Una Revisión Sistemática**  
*Nocito Echevarría M, Andrade Reis T, Fidalgo T y col.*  
*Psychiatry Research* 251:197-203, May 2017 ..... 12

**2 - Efecto Terapéutico de la Terapia Adyuvante con N-Acetilcisteína (NAC) sobre los Síntomas de la Esquizofrenia**  
*Sepehrmanesh Z, Heidary M y col.*  
*Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 82:289-296, Mar 2018 ..... 14

**3 - Utilidad Clínica de la Detección Sistemática de la Ansiedad y la Depresión en Niños con Síndrome de Tourette**  
*Marwitz L, Pringsheim T*  
*Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 27(1):15-21, Ene 2018 ..... 17

## Novidades seleccionadas

**4 - Eficacia de la Vilazodona en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor**  
*Kornstein S, Chang C, Gommoll C, Edwards J*  
*International Clinical Psychopharmacology* 33(4):217-223, Jul 2018 ..... 19

**5 - Importancia de la Evaluación del Riesgo de Suicidio en Pacientes Psicóticos**  
*Bornheimer L*  
*Suicide and Life-Threatening Behavior* 1-9, Feb 2018 ..... 20

**6 - La Lurasidona no Afectaría la Función Sexual**  
*Clayton A, Tsai J, Loebel A y col.*  
*Journal of Clinical Psychiatry* 79(5):23-29, Jul 2018 ..... 22

**7 - Patrones Microestructurales Asociados con la Afectación del Sueño y la Depresión en Pacientes con Enfermedad de Parkinson**  
*Ghazi Sherbal F, Rahmani F, Mohammadi Jooyandeh SM, Hadi Aarabi M*  
*Acta Neurologica Belgica* 118(3):415-421, Sep 2018 ..... 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 |
|--------------------------|--------------------|
| Atención Primaria        | A, 3-6             |
| Diagnóstico por Imágenes | 7                  |
| Emergentología           | 5                  |
| Epidemiología            | 2, 4               |
| Farmacología             | A, 1, 2, 4, 6      |
| Geriatría                | 2, 4, 7            |
| Medicina Familiar        | 4, 5               |
| Medicina Farmacéutica    | A, 1, 2, 4, 6      |
| Medicina Interna         | 2, 4               |
| Neurología               | 2-4, 7             |
| Pediatría                | 3                  |
| Salud Mental             | A, 1-7             |
| Salud Pública            | A                  |
| Toxicología              | 1                  |





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 A. Alvano, Pablo Bazerque,  
Daniela Bordalejo, Oscar Bruno,  
Carlos Camilo Castrillón, Juan C.  
Chachques, Luis A. Colombato (h),  
Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo,  
Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo  
de la Puente, Raúl A. De Los Santos,  
Blanca Díez, Ricardo Drut, Roberto  
Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán  
Falke, Fernando R. Filippini Prieto,  
Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María  
E. Gómez del Río, Alcides Greca,  
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo  
Hirschon Prado, Roberto Iérmoli,  
Miguel A. Largaia, Oscar Levalle,  
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier  
Lottersberger, Olindo Martino, Jorge  
Máspero, Marcelo Melero, José M.  
Méndez Ribas, José Milei, Alberto  
Monchablón Espinoza, Oscar Morelli,  
Amelia Musacchio de Zan, Angel  
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz  
Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S.  
Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de  
la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo  
Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo  
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.  
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela  
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.  
Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo  
Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini,  
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,  
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Arias 2624  
(C1429DXT),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4702 1011  
www.siicsalud.com

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

+  
Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección  
**Trabajos Distinguidos**  
Serie  
**Psiquiatría**

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://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, Enrique Álvarez, 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, Patricio Fischman, José Giner, Leonardo Gojman, Teresinha Fátima Hassan, Néstor Marchant, Hugo Marietán, Miguel Márquez, Andrea Márquez López Mato, Miguel Angel Materazzi, Alberto Monchablón Espinoza, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Alfredo Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva Ibarra, Manuel Suárez Richards, 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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A- Eficacia antidepresiva de la quetiapina *Antidepressants efficacy of the antipsychotic quetiapine*

Chiara Rovera

Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Chiara Di Pace, Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Silvia Paletta, Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Alessandra Reggiori, Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Valentina Ciappolino, Médica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Massimo Carlo Mauri, Médico, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Alfredo Carlo Altamura, Médico, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

### Abstract

*This review shows the antidepressants efficacy of quetiapine (QTP) on the basis of pharmacodynamics and clinical data. QTP is approved by the american FDA for the treatment of schizophrenia and bipolar disorders. In particular QTP is indicated for the treatment of depressive episodes associated with bipolar disorder, manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder as either monotherapy or adjunct therapy to lithium or divalproex and in maintenance treatment of bipolar I disorder as adjunct therapy to lithium or divalproex. On the other hand European Medicines Agency (EMA) indicates the use of QTP in schizophrenia and in the treatment and prevention of bipolar disorder: in particular in the treatment of moderate to severe manic episodes in bipolar disorder and major depressive episodes in bipolar disorder; prevention of recurrence of manic or depressed episodes in patients with bipolar disorder who previously responded to QTP. QTP can also be used as add-on to ongoing treatment for major depressive episodes in patients with major depressive disorder who have had sub-optimal response to treatment with other antidepressants. The licensing of QTP in bipolar disorders either as monotherapy or adjunctive to other medications, was firstly due to its efficacy in double blind, randomized, controlled trials. Moreover many symptoms of depression result from decreased dopamine neurotransmission in the prefrontal cortex (PFC). It is believed that the active metabolite of QTP, norquetiapine, with its 5HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> antagonism facilitates dopamine release in PFC and is instrumental in relieving the depressive symptoms in mood disorders.*

**Keywords:** quetiapine, active metabolite, antidepressants, norquetiapine, antipsychotic

### Resumen

La presente revisión muestra la eficacia antidepresiva de la quetiapina (QTP) sobre la base de información farmacodinámica y clínica. La QTP se encuentra aprobada por la FDA estadounidense para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia y trastornos bipolares. En particular, la QTP se encuentra indicada para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar (TBP); los episodios maníacos o mixtos asociados con el TBP tipo I, como monoterapia o como adyuvante del litio o del divalproato, así como en la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP tipo I en combinación con el litio o el divalproato. Por otro lado, la *European Medicines Agency* indicó el uso de QTP en sujetos con esquizofrenia y para el tratamiento y la prevención de los pacientes con TBP: en particular para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves y de los episodios de depresión mayor en individuos con TBP; también para la prevención de las recurrencias de los episodios maníacos o depresivos en pacientes con TBP y antecedentes de respuesta a la QTP. La QTP también puede utilizarse como complemento del tratamiento de los pacientes con episodios de depresión mayor que presentan una respuesta subóptima a otros antidepresivos. La autorización del uso de QTP en sujetos con TBP, como monoterapia o como complemento de otras drogas, se debió en primer lugar a la eficacia observada en estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados. Además, muchos síntomas de depresión se deben a la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF). Se cree que el metabolito activo de la QTP, la norquetiapina, facilita la liberación de dopamina en la CPF debido al antagonismo 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> y resulta útil para aliviar los síntomas depresivos en pacientes con trastornos del estado de ánimo.

**Palabras clave:** quetiapina, metabolito activo, antidepresivos, norquetiapina, antipsicóticos

### Introducción

La quetiapina (QTP) es un antipsicótico atípico aprobado en 1997 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con trastorno bipolar (TBP) y episodios maníacos. Desde 2003 esta droga fue aprobada para el tratamiento de los episodios maníacos en adultos y adolescentes con TBP; en 2006, la FDA extendió el uso de QTP a los pacientes con episodios de depresión bipolar y, en 2008, a la terapia de mantenimiento de los individuos con TBP.<sup>1,2</sup> En 2009, la QTP también comenzó a utilizarse como complemento del tra-

tamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor en combinación con los antidepresivos, sin autorización de la FDA.<sup>3</sup> En la actualidad, el fármaco es empleado sin autorización oficial en pacientes con otras enfermedades mentales como el trastorno de ansiedad generalizada, la depresión unipolar, el síndrome confusional y los síntomas psicóticos relacionados con la demencia y el trastorno obsesivo compulsivo.<sup>4</sup> En consecuencia, desde la comercialización de la QTP podemos observar su empleo progresivo en presencia de una cantidad elevada de trastornos psiquiátricos, no solamente en pacientes con

aquellos cuadros para los cuales se obtuvo el consentimiento de la FDA.

Por dichos motivos, en Europa el *Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), luego del trabajo de la *European Medicines Agency* (EMA), completó la revisión sobre el uso de QTP y QTP de liberación prolongada (XR, *extended release*) y concluyó que el conocimiento sobre la prescripción de esta droga en la Unión Europea (UE) es muy diferente e implica la necesidad de contar con recomendaciones más específicas y unívocas. En particular, el CHMP confirma que la QTP y la QTP XR deberían usarse en pacientes con esquizofrenia y TBP, pero específica que el uso de esta droga está permitido únicamente para el tratamiento de los episodios agudos y para la terapia de mantenimiento de los pacientes con esquizofrenia o con episodios maníacos y depresivos asociados con el TBP y para la prevención de recurrencias maníacas y depresivas ante el antecedente de respuesta a la QTP. El CHMP también recomendó que la QTP XR se utilice para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor solo cuando la respuesta a los antidepresivos clásicos no fue eficiente.

La QTP se encuentra disponible en dos formulaciones: liberación inmediata (*immediate release* [IR]) y XR, que difieren en términos de pico plasmático y efectos clínicos.<sup>5</sup> Además, la formulación XR sería más cómoda para los pacientes gracias a su administración en una toma diaria, lo cual puede mejorar el cumplimiento. En particular, la QTP XR frecuentemente es utilizada para el tratamiento de los pacientes con episodios depresivos asociados con los trastornos bipolar y unipolar, aun en ausencia de aprobación por parte de la FDA para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

La utilidad de la QTP en individuos con trastornos afectivos fue demostrada en muchos ensayos clínicos, aleatorizados y a doble ciego. Por ese motivo, la QTP es en la actualidad una de las drogas utilizadas con mayor frecuencia en pacientes con TBP y trastorno unipolar.<sup>6</sup> En la presente revisión, primero analizamos las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la QTP; luego tomamos en consideración los fundamentos farmacológicos para el uso de QTP en pacientes con depresión unipolar y bipolar y, finalmente, describimos los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) que mostraron los efectos de la QTP, tanto IR como XR, en sujetos con episodios depresivos unipolares y bipolares.

## Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en Pubmed de todos los ECA sobre el uso de QTP IR y XR en pacientes con episodios depresivos unipolares y bipolares publicados hasta diciembre de 2015. Los artículos de interés potencial fueron identificados mediante el uso de los siguientes términos de búsqueda: "quetiapina", "quetiapina XR" y "estudio", combinados con los siguientes términos: "depresión", "trastorno afectivo" o "síntoma afectivo" o "trastorno del estado de ánimo", "unipolar" y "bipolar". Entre los artículos hallados fueron identificados y evaluados los ECA mediante la lectura del resumen y, de ser necesario, el texto completo, con el fin de seleccionar los artículos relevantes para el presente análisis.

## Farmacología de la QTP

### Perfil farmacodinámico

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en la vía mesolímbica podría ser el mecanismo principal de acción antipsicótica de la QTP. Tanto la QTP como la nor-

quetiapina se unen con afinidad moderada a los receptores D1 y D2. Además, la QTP se disocia rápido de los receptores D2, lo cual explica la necesidad de administrar dosis elevadas para lograr su efecto antipsicótico.<sup>12</sup> Por otro lado, la droga presenta una capacidad baja de aumentar la concentración de dichos receptores, lo cual explica la incidencia baja de discinesias tardías asociada con el tratamiento prolongado. En las vías dopaminérgicas nigroestriatal y tuberoinfundibular, la serotonina actúa como modulador negativo mediante su acción sobre el receptor 5HT<sub>2A</sub>. Tanto la QTP como la norquetiapina antagonizan fuertemente dicho receptor, lo cual facilita la liberación de dopamina en dichas vías y causa una incidencia baja de efectos adversos extrapiramidales e hiperprolactinemia.<sup>13</sup> Muchos síntomas depresivos como la anhedonia, el retraso psicomotor, el aislamiento social y la pérdida de motivación resultan de la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF). Se cree que la norquetiapina, mediante el antagonismo 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub>, facilita la liberación de dopamina en la CPF observada en pacientes con trastornos del estado de ánimo y síntomas depresivos.<sup>14</sup> La recaptación de dopamina en la CPF es mediada por el transportador de noradrenalina, en tanto que la norquetiapina es un inhibidor potente de dicho transportador, lo cual agrega otro mecanismo a la eficacia antidepressiva de la droga madre.<sup>15</sup> Tanto la QTP como la norquetiapina facilitan la transmisión serotoninérgica mediante el agonismo parcial de los receptores 5HT<sub>1A</sub>, los cuales se asocian con efectos antidepressivos y ansiolíticos en seres humanos. En particular, la norquetiapina tiene una afinidad elevada por los receptores 5HT<sub>1A</sub>, similar a la buspirona y a la gepiróna. Mediante este mecanismo aumenta la neurotransmisión serotoninérgica a nivel de las neuronas del rafe en el tallo cerebral y modula la función de la serotonina en las regiones límbicas y corticales.<sup>16</sup> La norquetiapina también activa los receptores 5HT<sub>1A</sub> en el hipocampo, lo cual resulta en regeneración neuronal mediante el aumento de la liberación de factores tróficos como el factor neurotrófico derivado de cerebro.<sup>17</sup> Asimismo, la norquetiapina tiene una afinidad elevada por el receptor 5HT<sub>7</sub>, cuya asociación con la depresión y los trastornos del ritmo circadiano relacionados con el sueño fue documentada en forma experimental. En consecuencia, el antagonismo del receptor 5HT<sub>7</sub> provocado por la norquetiapina contribuye a la acción antidepressiva de la QTP.<sup>18</sup> La norquetiapina también presentó un perfil farmacológico diferente *in vitro*, que coincide con un rango terapéutico amplio y puede contribuir al perfil clínico de la QTP. La QTP y la norquetiapina fueron evaluadas mediante estudios de fijación *in vitro* y ensayos funcionales de los blancos asociados con la acción antidepressiva y ansiolítica de las drogas en los cuales también se compararon dichas actividades frente a una serie representativa de antipsicóticos y antidepressivos. La norquetiapina tuvo una actividad equivalente a la de los antidepressivos sobre el transportador de noradrenalina (NET), en tanto que la QTP fue inactiva. La norquetiapina fue activa en las pruebas de nado forzado y desesperanza aprendida realizadas en ratones y ratas, respectivamente. En estudios de ocupación de receptores *in vivo*, la norquetiapina presentó un nivel significativo de ocupación a nivel del NET al administrar dosis relevantes desde el punto de vista conductual. Tanto la QTP como la norquetiapina fueron agonistas de los receptores 5HT<sub>1A</sub>, en tanto que la actividad de tipo ansiolítica de la norquetiapina en ratas ante la aplicación de una prueba de res-

puesta al castigo fue bloqueada mediante el antagonismo 5HT<sub>1A</sub>. La QTP y la norquetiapina presentan acciones farmacológicas múltiples *in vitro*. Además, los resultados obtenidos en estudios preclínicos permiten sugerir que la actividad a nivel del NET y los receptores 5HT<sub>1A</sub> contribuye con los efectos antidepressivos y ansiolíticos en pacientes tratados con QTP.<sup>19</sup> La norquetiapina tiene una actividad farmacológica diferente frente a la QTP y juega un papel fundamental en términos de eficacia antidepressiva.<sup>20</sup> En consecuencia, es importante destacar que la actividad antidepressiva de la QTP se encuentra mediada, al menos parcialmente, por el metabolito activo norquetiapina que inhibe la recaptación de noradrenalina, es un agonista parcial del receptor 5HT<sub>1A</sub> y actúa como antagonista de los receptores alfa<sub>2</sub>, 5HT<sub>2C</sub> y 5HT<sub>7</sub>, a nivel presináptico.<sup>21</sup>

### Perfil farmacocinético

La QTP es un derivado de las dibenzodiazepinas, disponible en las formulaciones IR y XR. Al ser administrada en una dosis única dentro de su rango terapéutico, la droga presenta una cinética lineal, con una vida media de eliminación de aproximadamente siete horas. Las formulaciones IR y XR se asocian con biodisponibilidad similar, aunque el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima es de cinco horas para la formulación XR y de dos horas para la formulación IR. Además, la QTP XR se asocia con niveles plasmáticos más elevados y sostenidos durante períodos mayores, aunque es necesario administrar una dosis diaria para mantener la concentración terapéutica de la droga, a diferencia de la formulación IR que debe ser administrada al menos dos veces por día.<sup>4,5</sup>

La QTP es metabolizada en el hígado, lo cual genera diferentes metabolitos, en tanto que solo el 1% es excretado sin cambios en la orina. El metabolito más importante es la N-desalquilquetiapina o norquetiapina. Esta última es producida por la acción de las isoenzimas CYP3A4 del sistema enzimático citocromo P450.<sup>6</sup> Es improbable que existan variaciones del metabolismo de la QTP según el origen étnico o el genotipo, ya que no hay polimorfismos que afecten el CYP3A4. No obstante, podemos observar una interacción con algunos inductores (carbamazepina, fenitoína) a nivel de esta isoenzima que aumenta la proporción de norquetiapina, o con inhibidores enzimáticos potentes (ketoconazol, itraconazol, eritromicina y fluvoxamina) que disminuyen su producción.<sup>7,8</sup> En ancianos y pacientes que reciben drogas en forma concomitante, la variabilidad farmacocinética es mayor en el caso de la QTP que de la norquetiapina, cuyos niveles son más estables.<sup>9</sup> El metabolismo es menor a nivel de la vía del CYP2D6 y resulta en la producción de 7-hidroxiquetiapina, la cual se cree que no tiene actividad,<sup>10</sup> y 7-hidroxi-desalquilquetiapina, la cual es farmacológicamente activa.<sup>11</sup>

La QTP puede ser eficaz para el tratamiento de los pacientes con trastornos psicóticos, de ansiedad y del estado de ánimo. Según Mauri y colaboradores,<sup>4</sup> las concentraciones plasmáticas de QTP no son suficientemente elevadas para explicar su acción a nivel de los receptores o sus efectos clínicos, lo cual sugiere que los metabolitos activos están implicados en sus propiedades farmacodinámicas. No obstante, las concentraciones plasmáticas de una droga a nivel del sistema nervioso central (SNC) no son predictivas de la actividad central debido a que muchos otros factores pueden influir sobre la acción en el blanco terapéutico, como la penetración de la barrera

hematoencefálica, la acumulación en el SNC y la cinética de asociación/disociación de los receptores. Esta información permite indicar que la QTP es una droga psicoactiva multifuncional debido a su capacidad para modificar los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica y que sus efectos estarían mediados tanto por las acciones de la QTP como de la norquetiapina.<sup>6</sup>

### Depresión unipolar y bipolar

La QTP tiene una actividad clínica diferente en comparación con otros antipsicóticos atípicos, lo cual se asocia con su eficacia como monoterapia en pacientes con depresión bipolar, trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada.<sup>22</sup> De hecho, los antipsicóticos típicos son efectivos para el tratamiento de los pacientes con manía, pero pueden generar síntomas depresivos. En consecuencia, su uso a largo plazo en individuos con TBP generalmente es desaconsejado. No obstante, en muchos estudios se sugirió que los antipsicóticos atípicos son eficaces para el tratamiento de todas las fases del TBP.<sup>23</sup> Diferentes estudios arrojaron datos que indicaron la eficacia de la QTP, el aripiprazol y la lurasidona durante las fases depresiva y de mantenimiento del TBP.<sup>24</sup> Dichos fármacos son eficaces para el tratamiento de todas las fases del TBP debido a su perfil de unión a receptores. Específicamente, la afinidad por los diferentes receptores serotoninérgicos tiene un papel fundamental en las características estabilizadoras del estado de ánimo de estas drogas. Al igual que el litio, la unión de las drogas al receptor serotoninérgico induce cambios secundarios en las vías de transducción de señales intracelulares y en la actividad de los factores de crecimiento nervioso.<sup>25,26</sup> Los estudios sobre el curso longitudinal del TBP mostraron que la duración de la depresión es mayor que la duración de la manía.<sup>9</sup> La forma depresiva podría presentarse como un episodio depresivo mayor, tal vez con necesidad de internación, o como síntomas subclínicos crónicos combinados con diferentes cuadros como ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación. En consecuencia, es muy importante contar con tratamientos eficaces para la fase depresiva del TBP. En diferentes estudios se demostró que la monoterapia con QTP fue un tratamiento eficaz para los pacientes con depresión bipolar aguda. La dosis recomendada para los pacientes con TBP con episodios depresivos es de 50 mg el día 1, 100 mg el día 2, 200 mg el día 3 y 300 mg el día 4. La dosis máxima recomendada es de 300 mg/día. En pacientes con un episodio depresivo mayor, la QTP es considerada un complemento del tratamiento antidepressivo. La dosis inicial es de 50 mg los días 1 y 2, y puede aumentarse hasta 150 mg los días 3 y 4, ya que la dosis diaria recomendada para el tratamiento complementario de los pacientes con trastorno depresivo mayor es de 150 a 300 mg/día.<sup>21</sup>

### Información clínica

En la presente revisión evaluamos estudios clínicos aleatorizados y estudios abiertos publicados durante los últimos 13 años, con el fin de actualizar la información sobre el efecto antidepressivo de la QTP y de su metabolito teóricamente responsable de los efectos ansiolíticos y antidepressivos en pacientes con trastornos bipolar y unipolar. En nuestra revisión consideramos tanto la monoterapia como la terapia combinada con QTP únicamente en presencia de sintomatología depresiva (depresión unipolar y bipolar).

**Tabla 1.** Comparación entre la monoterapia con quetiapina y placebo en pacientes con depresión bipolar.

| Estudio         | Tratamiento       | Duración del estudio | Pacientes tratados (n) | Placebo (n)     | Parámetro principal            | Índice de remisión ante el tratamiento activo | Índice de remisión ante el uso de placebo |
|-----------------|-------------------|----------------------|------------------------|-----------------|--------------------------------|---|---|
| Calabrese, 2005 | QTP 300 mg/día    | 8 semanas            | 181 TBP II             | 181 TBP II      | Cambio del puntaje de la MADRS | 53%   | 28%                                       |
| Thase, 2006     | QTP 300 mg/día    | 8 semanas            | 155 (51 TBP II)        | 161             | Cambio del puntaje de la MADRS | 52%   | 37%                                       |
| McElroy, 2010   | QTP 600 mg/día    | 8 semanas            | 247 TBP II             | 121 TBP II      | Cambio del puntaje de la MADRS | 69%   | 55%                                       |
| Young, 2010     | QTP 600 mg/día    | 8 semanas            | 263 (101 TBP II)       | 129 (51 TBP II) | Cambio del puntaje de la MADRS | 70%   | 55%                                       |
| Suppes, 2010    | QTP XR 300 mg/día | 8 semanas            | 133 (26 TBP II)        | 137 (27 TBP II) | Cambio del puntaje de la MADRS | 54%   | 39%                                       |

n, número de pacientes; TBP, trastorno bipolar.

La Tabla 1 muestra los estudios a corto plazo sobre la monoterapia con QTP, en comparación con el placebo, en pacientes con depresión bipolar.

Sajatovic y col.<sup>27</sup> realizaron un estudio con el objetivo de comparar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con QTP y risperidona en pacientes ambulatorios con psicosis y síntomas depresivos. En dicho estudio, de cuatro meses de duración, multicéntrico y abierto, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria, en una proporción 3:1, para recibir QTP o risperidona. Ambas drogas fueron administradas en dosis flexibles. En total, 554 pacientes fueron asignados al tratamiento con QTP, en tanto que 175 recibieron risperidona. Las dosis medias a las 16 semanas fueron de 318 mg para la QTP y de 4.4 mg para la risperidona. Si bien ambas drogas produjeron mejoras del puntaje medio de la *Hamilton Rating Scale for Depression* HAM-D, la QTP generó una mejoría superior que la risperidona en todos los pacientes ( $p = 0.0015$ ). Dichos resultados permitirían sugerir que la QTP es útil para el abordaje de los síntomas depresivos en pacientes con psicosis.

Calabrese y col.<sup>28</sup> realizaron un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre el uso de QTP para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. La muestra fue de 542 pacientes ambulatorios con TBP tipo I ( $n = 360$ ) o tipo II ( $n = 182$ ) que presentaban un episodio depresivo mayor (DSM-IV) y fueron asignados en forma aleatoria para recibir ocho semanas de tratamiento con QTP (600 o 300 mg/día) o placebo. La QTP en dosis altas generó una mejoría estadísticamente significativa del puntaje total en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), en comparación con el placebo, desde la semana 1 en adelante. Las proporciones de pacientes que reunieron los criterios de respuesta en la evaluación final ante la administración de 600 y 300 mg/día de QTP fueron 58.2% y 57.6%, respectivamente, *versus* 36.1% ante la administración de placebo. Las proporciones de pacientes que reunieron los criterios de remisión (puntaje en la MADRS menor o igual a 12) fueron 52.9% en los grupos tratados con 600 y 300 mg/día de QTP *versus* 28.4% en el grupo placebo. La monoterapia con QTP resultó eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.

En 2006, Hirschfeld y col.<sup>29</sup> realizaron un estudio multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado, con dosis fijas y controlado con placebo para evaluar los efectos de la monoterapia con QTP sobre los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión bipolar. Un total de 542 pacientes ambulatorios fueron asignados en forma aleatoria para recibir tratamiento; 539 enfermos con TBP tipo I ( $n = 358$ ) o tipo II ( $n = 181$ ) que presentaban un episodio depresivo mayor (DSM-IV) recibieron ocho semanas de monoterapia con QTP (600 o 300 mg/día) o placebo. En

la semana 8, el tratamiento con QTP 600 y 300 mg/día se asoció con mejorías significativas del puntaje total en la HAM-A, en comparación con el placebo ( $p < 0.001$ ). La QTP mejoró significativamente el puntaje total en la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A) desde la semana 1. En sujetos con depresión bipolar tipo I, la QTP mejoró en forma significativa el puntaje total en la HAM-A, en comparación con el placebo ( $p < 0.001$ ). Además, la QTP mejoró significativamente los ítems correspondientes a la ansiedad y a la tensión y las subescalas psíquica y somática de la HAM-A, el ítem de tensión interna de la MADRS y el ítem de ansiedad psíquica de la HAM-D ( $p < 0.001$ ). No se observó lo mismo al evaluar el ítem de ansiedad somática de la HAM-D. En pacientes con depresión bipolar tipo II, la QTP se asoció con una mejoría significativa, en comparación con el placebo, al analizar el ánimo ansioso mediante la HAM-A, la tensión interna mediante la MADRS y los ítems de ansiedad psíquica de la HAM-D ( $p < 0.01$ ). La conclusión obtenida fue que la monoterapia con QTP es eficaz para el tratamiento de los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión bipolar tipo I; investigados con mayor profundidad.

Milev y col.,<sup>30</sup> en un estudio abierto de 12 meses de duración, se propusieron evaluar la respuesta a largo plazo de los pacientes con depresión bipolar ante el agregado de QTP al tratamiento habitual. Nuestro estudio también tuvo el objetivo de evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la QTP en pacientes con TBP. La QTP fue combinada con el esquema terapéutico que recibían los pacientes en dosis de, al menos, 400 mg diarios. Los datos obtenidos indicaron una disminución de los puntajes de la HDRS desde 27.2 hasta 12.1 y de la *Clinical Global Impression* (CGI) desde 4.7 hasta 2. Los autores concluyeron que la QTP podría ser útil y relativamente bien tolerada por los pacientes con depresión bipolar al ser agregada al esquema terapéutico habitual.

En un ECA, Endicott y col.<sup>31</sup> analizaron la mejoría de la calidad de vida asociada con la monoterapia con 300 o 600 mg/día de QTP en una muestra de 542 pacientes con depresión bipolar tipo I o tipo II. Ambas dosis de QTP mejoraron significativamente la calidad de vida, en comparación con la administración de placebo, al considerar los datos obtenidos al inicio del tratamiento. Este beneficio fue evidente en la primera evaluación (semana 4) y continuó en ascenso hasta la semana 8. La QTP también mejoró significativamente la calidad del sueño en comparación con el placebo. La mejoría de la calidad de vida puede incrementar el cumplimiento del paciente y su evaluación debería incorporarse a la hora de efectuar estudios clínicos adicionales en personas con depresión bipolar.

Baune y col.<sup>32</sup> investigaron los efectos de la terapia antidepressiva combinada con QTP sobre la depresión mayor, la actividad motora, la somnolencia diurna y la calidad

del sueño. Los pacientes ( $n = 27$ ) con trastorno depresivo mayor recibieron un tratamiento antidepresivo estándar (venlafaxina, escitalopram) combinado con dosis flexibles de QTP. Mientras que la depresión, la calidad de vida y la somnolencia diurna mejoraron en forma significativa durante cuatro semanas, la modificación de la actividad motora diurna fue significativa únicamente entre el período de reposo farmacológico y los últimos dos días de estudio. La evaluación reiterada de la varianza indicó una influencia independiente de la QTP sobre la mejoría de la depresión, la actividad motora y el sueño. El tratamiento antidepresivo combinado con QTP es una estrategia posiblemente adecuada para mejorar la depresión clínica, la calidad del sueño y la actividad motora.

Del Bello y col.<sup>33</sup> investigaron la efectividad y la tolerabilidad de la QTP para el tratamiento de los adolescentes con riesgo elevado de padecer TBP tipo I. Los trastornos del estado de ánimo diagnosticados a los adolescentes incluyeron el TBP no especificado ( $n = 11$ ), la distimia ( $n = 3$ ), el TBP tipo II ( $n = 3$ ), la ciclotimia ( $n = 2$ ) y el trastorno depresivo mayor ( $n = 1$ ). La mayoría de los pacientes ( $n = 12$ ; 60%) no habían respondido a los tratamientos previos con antipsicóticos. El 87% de los pacientes respondieron (*CGI-Improvement* [*CGI-I*]  $\leq 2$ ) a la QTP en la semana 12 (dosis media final =  $460 \pm 88$  mg/día). Los puntajes de la YMRS disminuyeron desde  $18.1 \pm 5.5$  al inicio del estudio hasta  $8.7 \pm 7.9$  al finalizar este ( $p < 0.0001$ ), en tanto que los puntajes de la CDRS-R disminuyeron desde  $38.2 \pm 9.8$  hasta  $27.7 \pm 9.3$  ( $p = 0.0003$ ). En consecuencia, los resultados permiten sugerir que la QTP podría ser un fármaco eficaz para los adolescentes con trastornos del estado de ánimo y riesgo familiar de TBP tipo I.

Vieta y col.<sup>34</sup> investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP en pacientes con TBP tipo I o tipo II con ciclado rápido. La QTP (600 y 300 mg/día) generó disminuciones significativamente superiores del puntaje total de la MADRS en comparación con el placebo desde el inicio hasta la semana 8 de estudio ( $p < 0.001$ ) en la población evaluada. También se observaron mejorías significativas del resultado en las escalas CGI, HAM-D, HAM-A, *Pittsburgh Sleep Quality Index* y *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*. En general, la QTP fue bien tolerada, aunque generó un aumento moderado de peso y de efectos adversos extrapiramidales, en comparación con el placebo. La monoterapia con QTP (600 o 300 mg/día) es clínicamente efectiva y bien tolerada para el tratamiento a corto plazo de los episodios depresivos en pacientes con TBP tipo I o II que presentan ciclado rápido.

Suppes y col.<sup>22</sup> investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP para los episodios depresivos en pacientes con TBP tipo II. Los autores analizaron la información obtenida en dos estudios clínicos aleatorizados y controlados. La evaluación *post hoc* fue efectuada en 351 pacientes con depresión bipolar tipo II incluidos en dos ECA de ocho semanas de duración sobre el uso de QTP (300 o 600 mg/día) realizados en pacientes bipolares tipo I o II que presentaban depresión moderada a grave. El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje total de la MADRS desde el inicio hasta la semana ocho de estudio. En individuos con TBP tipo II, la mejoría en el puntaje medio total de la escala fue significativamente superior ante la administración de QTP 300 ( $n = 107$ ) y 600 mg/día ( $n = 106$ ) desde la primera evaluación (semana 1) hasta la semana 8, en comparación con el placebo ( $n = 108$ ). La modificación del puntaje en

las escalas HAM-D, HAM-A y CGI también fue significativamente superior para los grupos tratados con QTP, en comparación con la administración de placebo. La QTP presentó una eficacia significativa como monoterapia en comparación con el placebo para el tratamiento de los episodios depresivos agudos en pacientes con TBP tipo II.

En coincidencia, Weisler y col.<sup>35</sup> investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP para el tratamiento de los episodios de depresión mayor en sujetos con TBP tipo I mediante un análisis *post hoc* de la información obtenida en los estudios *Bipolar Depression* (BOLDER) I y II, en los cuales se investigó la eficacia general de la QTP en individuos con trastorno bipolar tipo I o II. El análisis se realizó en una cohorte combinada de pacientes con episodios depresivos asociados con el TBP tipo I ( $n = 694$ ) incluidos en dos ECA en los cuales se asignó un tratamiento con QTP 300 o 600 mg/día o placebo durante 8 semanas. En la cohorte combinada de pacientes con TBP tipo I y episodios depresivos se observó una mejoría clínica significativamente superior del puntaje medio total de la MADRS al administrar QTP, en comparación con la administración de placebo, desde el inicio hasta las semanas 1 y 8 de seguimiento. La monoterapia con QTP (300 y 600 mg/día) es más efectiva que el placebo y generalmente bien tolerada para el tratamiento de los enfermos con TBP tipo I que presentan episodios de depresión.

Duffy y col.<sup>36</sup> evaluaron la efectividad y la tolerabilidad de la QTP como terapia de mantenimiento para la prevención de las recaídas o recurrencias de los episodios agudos de alteración del estado de ánimo en adolescentes con TBP. Luego de ser estabilizados en forma aguda (*CGI-Severity* [*CGI-S*]  $\leq 3$  durante cuatro semanas consecutivas), los pacientes iniciaron o continuaron el tratamiento con QTP y otras drogas. De los 21 pacientes incluidos, 18 completaron el estudio de 48 semanas de duración. En total, 13 sujetos se mantuvieron en remisión durante la monoterapia con QTP, sin recaídas ni recurrencias. En cambio, cinco individuos requirieron medicación adicional para el tratamiento de los síntomas residuales depresivos y de ansiedad. De acuerdo con los puntajes correspondientes a la sintomatología y el desempeño global, la calidad de la remisión fue muy buena para todos los pacientes. El desempeño evaluado mediante pruebas neurocognitivas realizadas durante el tratamiento fue equivalente a lo observado en el grupo control de adolescentes sin antecedente de enfermedad. La QTP fue en general bien tolerada y no provocó efectos adversos graves. Este estudio sugiere que una proporción de adolescentes con diagnóstico de TBP pueden recibir monoterapia de mantenimiento exitosa con QTP.

En 2010, Suppes y col.<sup>37</sup> realizaron otro ECA para evaluar la efectividad de la QTP XR administrada en una toma diaria a pacientes con depresión bipolar. Los participantes eran adultos con TBP tipo I o tipo II y depresión aguda, en presencia o ausencia de ciclado rápido. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatorizada para recibir ocho semanas de monoterapia con QTP XR 300 mg por día o placebo. El criterio principal de valoración fue el cambio del puntaje total en la MADRS desde el inicio hasta la semana 8 de estudio. Los resultados indicaron que la administración de una toma diaria de QTP XR 300 mg ( $n = 133$ ) se asoció con una mejoría significativamente mayor de los síntomas depresivos, en comparación con el placebo ( $n = 137$ ), desde la semana 1 hasta la semana 8. El cambio promedio del puntaje total en la MADRS

en la semana 8 fue -17.4 en el grupo tratado con QTP XR y -11.9 en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). Los índices de respuesta (disminución del puntaje total de la MADRS  $\geq 50\%$ ) y remisión (puntaje total de la MADRS  $\leq 12$ ) en la semana 8 fueron significativamente mayores ante la administración de QTP XR que con la administración de placebo. La QTP XR mejoró los síntomas principales de la depresión. Los autores concluyeron que la monoterapia con una toma diaria de QTP XR (300 mg) fue significativamente más eficaz que el placebo para el tratamiento de los episodios de depresión aguda en pacientes con TBP durante las ocho semanas de estudio.

Young y col.<sup>38</sup> compararon la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP o litio frente al placebo en presencia de un episodio depresivo mayor en sujetos con TBP. En total, 802 pacientes con TBP definido mediante el DSM-IV (499 con TBP tipo I, 303 con TBP tipo II) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir QTP 300 mg/día ( $n = 265$ ); QTP 600 mg/día ( $n = 268$ ); litio, 600 a 1800 mg/día ( $n = 136$ ), o placebo ( $n = 133$ ) durante ocho semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio del puntaje total en la MADRS. Los resultados mostraron que el cambio medio en el puntaje total de la MADRS, desde el inicio hasta la semana 8 de estudio, fue -15.4 ante la administración de QTP 300 mg/día, -16.1 al emplear QTP 600 mg/día, -13 ante el tratamiento con litio y -11.8 para el grupo placebo. El uso de QTP 600 mg/día fue significativamente más eficaz, en comparación con el litio, en cuanto a la mejoría del puntaje total de la MADRS en la semana 8. Los pacientes tratados con QTP (ambas dosis), a diferencia de los tratados con litio, presentaron una mejoría significativa ( $p < 0.05$ ) de los índices de respuesta y remisión estimados mediante la MADRS y de los resultados de las escalas *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* (CGI-S) y *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A) en la semana 8, en comparación con el placebo. Ambas dosis de QTP fueron más efectivas que el litio al evaluar el puntaje de las escalas HRSD y HAM-A en la semana 8. En este estudio se concluyó que la QTP (300 o 600 mg/día) fue más efectiva que el placebo para el tratamiento de los pacientes bipolares con episodios de depresión aguda. El litio no difirió significativamente frente al placebo al evaluar los criterios principales de eficacia.

En el mismo período, Mc Elroy y col.<sup>39</sup> evaluaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP y paroxetina en pacientes con trastorno bipolar y depresión mayor. Un total de 740 pacientes (478 con trastorno bipolar tipo I y 262 con trastorno bipolar tipo II) con depresión mayor fueron asignados en forma aleatoria para recibir QTP 300 mg/día ( $n = 245$ ), QTP 600 mg/día ( $n = 247$ ), paroxetina 20 mg/día ( $n = 122$ ) y placebo ( $n = 126$ ) durante ocho semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje total en la MADRS. Los resultados indicaron que el cambio del puntaje medio de la MADRS desde el inicio hasta las ocho semanas de estudio fue -16.19 ante la administración de QTP 300 mg/día, -16.31 con QTP 600 mg/día, -13.76 ante la administración de paroxetina y -12.6 ante el empleo de placebo. Los pacientes tratados con QTP (ambas dosis) presentaron una mejoría significativamente mayor ( $p \leq 0.05$ ) en la mayoría de los criterios secundarios evaluados en la semana 8, en comparación con el grupo placebo. Ambas dosis de QTP se asociaron con una mejoría superior del puntaje de la MADRS y de la HRSD en comparación con la paroxetina. La incidencia de aparición de manía/hipomanía durante el

tratamiento fue inferior entre los pacientes tratados con QTP, en comparación con los que recibieron paroxetina o placebo. Las conclusiones obtenidas fueron que la QTP (300 o 600 mg/día), a diferencia de la paroxetina, fue más efectiva que el placebo para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar tipo I o tipo II que presentan episodios agudos de depresión. El tratamiento con QTP fue generalmente bien tolerado.

Ketter y col.<sup>40</sup> administraron QTP en forma naturalista y abierta a pacientes ambulatorios evaluados mediante la *Systematic Treatment Enhancement Program for BD* (STEP-BD) *Affective Disorders Evaluation*. También realizaron una evaluación longitudinal mediante la *STEP-BD Clinical Monitoring Form*. Los autores se propusieron evaluar la efectividad de la QTP en pacientes con trastorno bipolar en un contexto clínico. Una muestra de 96 pacientes (36 con trastorno bipolar tipo I, 50 con trastorno bipolar tipo II, 9 con trastorno bipolar no especificado, uno con trastorno bipolar de tipo esquizoafectivo) recibieron QTP combinada con un promedio de 2.5 psicofármacos adicionales (el 66.7% de los pacientes recibían al menos dos drogas adicionales) y de 0.9 drogas no psicotrópicas, iniciadas en general durante los síntomas depresivos (53.1%) o la eutimia (37.5%). La duración media del tratamiento con QTP y la dosis final administrada fueron 385 días y 196 mg/día (50% de los pacientes recibieron una dosis de 75 mg/día). En el 38.5% de los casos, la QTP fue administrada durante un promedio de 328 días sin adición posterior de psicotrópicos. En el 22.9% de los casos, la QTP fue administrada durante un promedio de 613 días, pero se combinó con psicofármacos luego de un promedio de 113 días, en general debido a la presencia de síntomas depresivos. Más allá de la sedación, la QTP fue bien tolerada. Los autores concluyeron que en los pacientes ambulatorios con trastorno bipolar la administración de QTP se asocia con un índice de abandono moderado (38.5%, con una duración media de 385 días) y generalmente no requiere el agregado de farmacoterapia adicional, lo cual sugiere su efectividad en el ámbito clínico.

Weisler y col.<sup>35</sup> investigaron la eficacia y la seguridad de la monoterapia con QTP durante la fase de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar tipo I, en comparación con el reemplazo por placebo o litio. Los pacientes tenían 18 años en adelante y un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I de acuerdo con los criterios del DSM-IV. Además, presentaban un episodio maniaco, depresivo o mixto actual o reciente. Todos recibieron tratamiento abierto con QTP (300 a 800 mg/día) durante 4 a 24 semanas. Los pacientes que alcanzaron la estabilización fueron distribuidos en forma aleatorizada para continuar el tratamiento con QTP o cambiar la droga por placebo o litio (0.6 a 1.2 mEq/l) durante un período de estudio a doble ciego de hasta 104 semanas. De los 2438 pacientes que iniciaron el tratamiento abierto con QTP, 1226 (50.3%) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento a doble ciego, de los cuales 1172 (95.6%) fueron incluidos en la población con intención de tratar. El tiempo transcurrido hasta la recurrencia de cualquier evento de alteración del estado de ánimo fue significativamente más prolongado para los pacientes tratados con QTP que para los que recibieron placebo ( $p < 0.0001$ ) y para los que recibieron litio, en comparación con los que recibieron placebo ( $p < 0.001$ ). La QTP y el litio incrementaron el tiempo transcurrido hasta las recurrencias de los eventos maniacos y depresivos ( $p < 0.004$ ) en comparación con el placebo. En pacientes estabilizados durante el



tratamiento agudo con QTP, la continuación de la terapia incrementó significativamente el tiempo transcurrido hasta la recurrencia de cualquier episodio de alteración del estado de ánimo, maníaco o depresivo, en comparación con el reemplazo de la QTP por placebo. El cambio de la QTP por litio también fue más efectivo en comparación con la administración de placebo para la prevención de los eventos maníacos y depresivos.

Kim y col.<sup>41</sup> compararon el efecto de la QTP XR con el efecto del litio sobre los síntomas depresivos y el sueño en pacientes con depresión bipolar evaluados durante ocho semanas de estudio. Se llevó a cabo una comparación abierta y aleatorizada del sueño y de los síntomas depresivos entre la monoterapia con QTP XR o con litio. Cada evaluación incluyó la aplicación de las escalas HDRS-17 y CGI-S y del cuestionario autoadministrado *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). En total, fueron evaluados 42 pacientes con depresión bipolar. En ambos grupos, los puntajes de la HAM-D disminuyeron en forma significativa, y el índice de remisión fue significativamente mayor ante la administración de QTP XR, en comparación con la administración de litio. En el grupo tratado con QTP XR, los puntajes en el PSQI en las semanas 1, 2, 4, 6 y 8 disminuyeron significativamente en comparación con lo observado al inicio del estudio. La eficiencia del sueño aumentó significativamente en las semanas 6 y 8. El tiempo de vigilia una vez iniciado el sueño (*wake after sleep onset* [WASO]) disminuyó significativamente en la semana 8. La monoterapia con QTP XR fue más eficaz para el

tratamiento de la depresión bipolar, en comparación con el litio. En particular, el tratamiento con QTP XR mejoró la calidad del sueño subjetiva y objetiva en pacientes con depresión bipolar.

En un metanálisis publicado recientemente<sup>42</sup> se realizó una revisión sistemática de la eficacia y tolerabilidad de la QTP como monoterapia o administrada en forma complementaria a los estabilizadores del estado de ánimo para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda. La cantidad de sujetos incluidos en los 11 ECA evaluados fue 3488, en tanto que dos de los ensayos fueron realizados con niños y adolescentes (10 a 18 años). El cambio de los puntajes correspondientes a la depresión fue significativamente mayor en el grupo tratado con QTP en comparación con el grupo placebo. La diferencia fue significativa desde la semana 1.

El tratamiento con QTP se asoció con una mejoría significativa de la impresión clínica global, la calidad de vida, la calidad del sueño, la ansiedad y el desempeño.<sup>43-45</sup> La conclusión de los autores fue que la monoterapia con QTP fue eficaz para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda y para la prevención del viraje maníaco o hipomaníaco. Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones extrapiramidales, la sedación, la somnolencia, los mareos, la fatiga, la constipación, la xerostomía, el aumento del apetito y el aumento ponderal. Los datos sobre el uso de QTP combinada con estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes fueron muy escasos para indicar su uso en la práctica clínica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

#### Lista de abreviaturas y siglas

QTP, quetiapina; FDA, *Food and Drug Administration*; TBP, trastorno bipolar; CHMP, *Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use*; EMEA, *European Medicines Agency*; XP, liberación prolongada; UE, Unión Europea; IR, liberación inmediata; ECA, ensayos controlados y aleatorizados; CPF, corteza prefrontal; NET, transportador de noradrenalina; SNC, sistema nervioso central; MADRS, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; HAM-D, *Hamilton Rating Scale for Depression*; HAM-A, *Hamilton Rating Scale for Anxiety*; CGI-I, *Clinical Global Impression-Improvement*; CGI-S, *Clinical Global Impression-Severity*; PSQI, *Pittsburgh Sleeps Quality Index*; WASO, *wake after sleep onset*.

#### Cómo citar este artículo

Rovera C, Di Pace C, Paletta S, Reggiori A, Ciappolino V, Mauri MC, Altamura AC. Eficacia antidepressiva de la quetiapina. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 3(5):4-10, Oct 2018.

#### How to cite this article

Rovera C, Di Pace C, Paletta S, Reggiori A, Ciappolino V, Mauri MC, Altamura AC. Antidepressants efficacy of the antipsychotic quetiapine. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 3(5):4-10, Oct 2018.

#### Autoevaluación del artículo

La autorización del uso de quetiapina (QTP) en pacientes con trastornos bipolares, como monoterapia o como complemento de otras drogas, se debió en primer lugar a la eficacia observada en estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados. Además, muchos síntomas de depresión se deben a la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF).

#### Señale la opción correcta sobre la norquetiapina:

A, Es inactiva; B, Facilita la liberación de dopamina en la CPF; C, Es agonista de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub>; D, No tiene efecto sobre los síntomas depresivos; E, Ninguna de las anteriores.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/147187](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/147187)

#### Conexiones temáticas

Los informes de *Trabajos Distinguidos* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



#### Bibliografía

1. Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 8:215-220, 2013.

2. Sanford M. Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs* 25:803-813, 2011.

3. Plosker GL. Quetiapine: a pharmacoeconomic review of its use in bipolar disorder. *Pharmacoeconomics* 30:611-631, 2012.

Ver bibliografía completa en: [www.siicsalud.com/dato/experto.php/147187](http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/147187)

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
Psiquiatría



Ingrese a

[www.siicsalud.com/cis/td-tm.php](http://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php)

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

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 - Uso de N-Acetilcisteína para el Tratamiento de la Adicción a la Cocaína. Una Revisión Sistemática

Nocito Echevarría M, Andrade Reis T, Fidalgo T y colaboradores

Universidade Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil

[N-Acetylcysteine for Treating Cocaine Addiction – A Systematic Review]

Psychiatry Research 251:197-203, May 2017

*La N-acetilcisteína es una droga potencialmente útil para prevenir las recaídas en pacientes con dependencia de cocaína que lograron la abstinencia. La dosis administrada debería propiciar la recuperación de los niveles fisiológicos de glutamato extrasináptico.*

La dependencia a la cocaína se vincula con una respuesta cerebral maladaptativa. La cocaína afecta el sistema de recompensa cerebral y la comunicación entre la corteza prefrontal y el núcleo *accumbens*.

La N-acetilcisteína (NAC) puede resultar beneficiosa para el tratamiento de los pacientes adictos. La cisteína se oxida y se convierte en cistina a nivel cerebral, con lo cual aumenta su disponibilidad a nivel del intercambiador cistina-glutamato. Como consecuencia, se observa un aumento del nivel extrasináptico de glutamato y de la expresión del transportador glial de glutamato tipo 1 (GLT-1) que se encuentra disminuida en presencia de adicción. Este efecto se asociaría con la prevención de las recaídas al aumentar el tono glutamatérgico sobre los receptores mGluR2/3. A su vez, dicho efecto disminuye el exceso de glutamato a nivel sináptico, la señalización asociada con las recaídas y la probabilidad de activar los receptores mGluR5 y N-metil-D-aspartato (NMDA).

### Métodos

Los autores seleccionaron estudios sobre el uso o la utilidad potencial de la NAC para el tratamiento farmacológico de los pacientes con dependencia de cocaína. Se incluyeron 6 estudios clínicos y 15 estudios preclínicos. Los resultados fueron descritos desde el punto de vista cualitativo.

### Resultados

#### Estudios preclínicos

Los resultados obtenidos en los estudios preclínicos indicaron que la disminución del nivel extracelular de glutamato asociada con la abstinencia de cocaína se vincula con una reducción de la actividad del intercambiador cistina-glutamato. Además, la administración de cocaína se asoció con una disminución del nivel basal de

glutamato extrasináptico en el núcleo *accumbens*. Dicha disminución puede obtenerse mediante el bloqueo del transportador mencionado. En cambio, la activación del transportador mediante la administración de NAC revirtió la reducción de los niveles extrasinápticos de glutamato asociados con la administración de cocaína, pero no aumentó los niveles del neurotransmisor en animales no expuestos a la cocaína. Es decir, la NAC solo sería de utilidad para corregir la neuroadaptación generada por la droga. Si bien se desconoce el mecanismo implicado en la modificación de la actividad del transportador cistina-glutamato, es posible que intervenga un mecanismo de fosforilación.

En otro estudio se informó que la administración de NAC antes de la de cocaína disminuye los mecanismos de plasticidad implicados en la adicción. Además, la NAC redujo la modificación de los niveles de glutamato en el núcleo *accumbens* inducida por la cocaína, así como el consumo de la droga. Otros autores concluyeron que la NAC aumenta el nivel extrasináptico de glutamato y, a su vez, activa los receptores mGluR2/3 y mGluR5. El efecto final resulta del equilibrio entre la acción opuesta de ambos tipos de receptores. Se sugiere evaluar el efecto de la inhibición del receptor mGluR5 combinada con la administración de NAC con el fin de mejorar la eficacia de esta última droga.

La administración crónica de cocaína se asocia con metaplasticidad, es decir, con la ausencia de potenciación de largo plazo (LTP; *long-term potentiation*) y de depresión de largo plazo (LTD; *long-term depression*) a nivel de las sinapsis de la corteza prefrontal (CPF) y el núcleo *accumbens*. El tratamiento con NAC puede ser útil para recuperar la LTP y la LTD, gracias al aumento del nivel de glutamato y a la activación de los receptores mGluR2/3. También se informó una disminución de la búsqueda de cocaína en ratas tratadas con NAC, lo cual indicaría la utilidad de la droga para prevenir las recaídas.

#### Estudios clínicos

En un estudio a doble ciego y controlado con placebo se incluyeron 11 pacientes con dependencia de cocaína, sin comorbilidades psiquiátricas. Los pacientes recibieron 600 mg de NAC o placebo cada 12 horas. La tolerabilidad no difirió entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar las ansias de consumo y los síntomas de abstinencia. Sin embargo, la realización de análisis adicionales permite indicar una disminución de los

síntomas de abstinencia y de las ansias de consumo ante la administración de NAC. La realización de un estudio abierto en individuos con dependencia de cocaína tratados con NAC en dosis de 1200 mg/día, 2400 mg/día y 3600 mg/día durante 4 semanas permitió evaluar la tolerabilidad, la seguridad, el cumplimiento y la eficacia de dicho fármaco. Los resultados obtenidos no indicaron diferencias entre los grupos tratados con dosis crecientes de NAC en términos de tolerabilidad. Además, los efectos adversos observados fueron leves y autolimitados.

Los cuadros más frecuentes incluyeron el prurito, las cefaleas y la hipertensión arterial, aunque se desconoce su relación con la NAC. El tratamiento se asoció con una disminución significativa de la cantidad de días de consumo de cocaína en comparación con el período anterior al inicio del estudio. Los índices de retención reflejaron ventajas ante el aumento de la dosis de NAC y fueron del 88% ante el uso de 2400 mg/día, del 83% ante el uso de 3600 mg/día y de 37.5% ante el uso de 1200 mg/día.

En un estudio realizado en 6 pacientes con dependencia de cocaína se evaluó el efecto del tratamiento con NAC en dosis de 1200 a 2400 mg diarios. Dicho tratamiento fue comparado frente al uso de baclofeno en dosis de 600 mg diarios. Los participantes recibieron una infusión intravenosa de cocaína y fueron expuestos a un video estimulante del consumo y a un video neutral, antes de 3 días de tratamiento y después de este. La administración de NAC se asoció con una disminución significativa de las ansias de consumo. Este efecto no tuvo lugar ante el uso de baclofeno.

Uno de los estudios incluidos fue realizado en 10 individuos con dependencia de cocaína y 14 controles sanos. Los pacientes recibieron 2400 mg de NAC. Transcurrida una hora desde dicha administración, se llevó a cabo una exploración mediante resonancia magnética cerebral espectroscópica. Los resultados indicaron una disminución del índice glutamato/creatinina en la corteza cingulada anterior dorsal izquierda solo en el grupo de pacientes con dependencia de cocaína. En coincidencia, dicha región cerebral se encuentra implicada en la afectación de la inhibición de los impulsos. Este hallazgo era esperable si se considera que la NAC revierte las anormalidades de la homeostasis del glutamato y que dichas anormalidades se asocian con la dependencia de cocaína. También se halló una correlación positiva entre el índice glutamato/creatinina y la impulsividad.

En un estudio a doble ciego y controlado con placebo efectuado en 111 individuos adictos a la cocaína se comparó la administración de NAC en dosis de 1200 o 2400 mg diarios frente a la administración de placebo durante un período de 8 semanas. Los grupos no difirieron ante la valoración de los niveles del metabolito de la cocaína denominado benzoilecgonina. En consecuencia, la NAC no fue de utilidad para evitar el consumo de cocaína. De todos modos, los autores señalaron que las características del estudio podrían

haber impedido la observación de diferencias entre los grupos, ya que la NAC actuaría principalmente en individuos en abstinencia. Más aún, la administración de NAC se asoció con una disminución de las ansias de consumo y con un aumento del tiempo transcurrido hasta la aparición de recaídas en el subgrupo de pacientes en abstinencia de cocaína.

## Discusión

La información sugiere que el uso de NAC permitiría revertir la afectación de la homeostasis del glutamato provocada por el consumo crónico de la droga. Además, la NAC permite recuperar la función del intercambiador cistina-glutamato y la disminución de la función de los receptores GLT-1. La dosis de NAC debe ser óptima con el fin de recuperar los niveles extrasinápticos de glutamato y lograr niveles fisiológicos, principalmente mediante la estimulación de los receptores mGluR2 y mGluR3. Si dichos niveles aumentan demasiado, se observa la activación de los receptores mGluR5 y el aumento del riesgo de recaídas.

No se observaron diferencias significativas de tolerabilidad ante la administración de diferentes dosis de NAC. Los datos disponibles indican la asociación entre el tratamiento con NAC y la normalización del índice glutamato/creatinina a nivel de la corteza cingulada anterior dorsal izquierda. Este hallazgo tuvo lugar únicamente en pacientes con dependencia de cocaína. En consecuencia, la afectación de los mecanismos glutamatérgicos es importante en presencia de dependencia de cocaína y puede revertirse mediante la administración de NAC.

Según estudios preclínicos, el tratamiento con NAC puede ser más apropiado para prevenir las recaídas en pacientes que ya lograron la abstinencia.

En la mayoría de los estudios clínicos se utilizaron dosis de NAC de 1200 a 3600 mg diarios. No obstante, el uso de dosis más elevadas, por ejemplo, de 3600 mg diarios, puede ser más eficaz y no se asociaría con la afectación del perfil de tolerabilidad del tratamiento.

Según los datos obtenidos hasta el momento, la administración de una dosis única de NAC genera cambios neuroquímicos, aunque no queda claro si dichos cambios son suficientes para obtener modificaciones neuroquímicas considerables desde el punto de vista clínico.

## Conclusión

La NAC es una droga potencialmente útil para prevenir las recaídas en pacientes con dependencia de cocaína que lograron la abstinencia. La dosis adecuada para alcanzar dicho efecto debería propiciar la recuperación de los niveles fisiológicos de glutamato extrasinápticos que permiten activar los receptores mGluR2 y mGluR3. En cambio, debería evitarse la activación de los receptores mGluR5 ya que favorecería las recaídas.

## 2 - Efecto Terapéutico de la Terapia Adyuvante con N-Acetilcisteína (NAC) sobre los Síntomas de la Esquizofrenia: Estudio Clínico a Doble Ciego y Aleatorizado

Sepehrmanesh Z, Heidary M y colaboradores

Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Irán; Qom Islamic Azad University, Qom, Irán

[*Therapeutic Effect of Adjunctive N-Acetyl Cysteine (NAC) on Symptoms of Chronic Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial*]

**Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry** 82:289-296, Mar 2018

*En pacientes con esquizofrenia, el agregado de 1200 mg por día de N-acetilcisteína al tratamiento antipsicótico de base se asocia con mejoría de los puntajes de las subescalas de síntomas positivos, síntomas negativos, general y de psicopatología, como también del desempeño cognitivo.*

La prevalencia estimada de esquizofrenia en la población general es del 1%; por el momento, la etiología y la fisiopatología de este trastorno psiquiátrico sumamente discapacitante no se conocen. La esquizofrenia se asocia con morbilidad considerable, eleva los índices de mortalidad y significa costos sustanciales para los sistemas de salud.

Se ha sugerido que los defectos en los sistemas antioxidantes vinculados con un aumento de los niveles de peróxidos de lípidos podrían ser uno de los mecanismos subyacentes en la fisiopatología de la esquizofrenia. El estrés oxidativo se asocia con defectos de la membrana celular, disfunción del sistema inmunitario y anomalías en diferentes sistemas de neurotransmisores. La esquizofrenia se caracteriza por la disfuncionalidad del sistema de la dopamina, como también de otros sistemas, entre ellos el del ácido gamma aminobutírico (GABA), el de la serotonina, el de la acetilcolina, el de la noradrenalina y el del glutamato. Se han encontrado alteraciones en el sistema del glutatión (GSH) y se observaron niveles reducidos de GSH en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y corteza prefrontal. En los enfermos con esquizofrenia no tratada se observó una disminución del 27% en la concentración de GSH en LCR; en un estudio post mortem se comprobó una disminución del 41% en la concentración de GSH en el caudado. Diversos trabajos revelaron reducciones significativas de los niveles séricos de GSH en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, sin tratamiento. La fisiopatología de los síntomas negativos, asociados con defectos cognitivos, no se conoce todavía; a pesar de que se dispone de numerosos fármacos antipsicóticos, los síntomas negativos y el compromiso cognitivo de estos enfermos son muy difíciles de tratar. En la mayoría de estos casos, las monoterapias suelen ser ineficaces.

El compromiso cognitivo es una anomalía central en los enfermos con esquizofrenia; la función cognitiva se asocia con la adhesión al tratamiento y predice la capacidad del enfermo para cumplir correctamente la terapia.

La N-acetilcisteína (NAC) es un derivado acetilado del aminoácido L-cisteína. La NAC se absorbe rápidamente luego de su ingesta y representa un precursor de GSH con propiedades antioxidantes, neurotrópicas y antiinflamatorias; además, ejerce efectos moduladores sobre los sistemas de dopamina y glutamato; de hecho, regula la síntesis de cisteína, induce la liberación de glutamato a nivel sináptico y estimula los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). La función reducida de los receptores NMDA y el estrés oxidativo serían dos de las principales anomalías en la esquizofrenia.

En el contexto del estrés oxidativo, los niveles de GSH disminuyen; la alteración revierte con el tratamiento con NAC. Los estudios in vitro e in vivo mostraron que la NAC es un precursor de cisteína y GSH. La NAC revierte el estrés oxidativo asociado con la disfunción mitocondrial y ejerce efectos antiinflamatorios al evitar la síntesis de citoquinas.

En un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo se evaluaron 140 enfermos con esquizofrenia crónica; los 69 individuos tratados con 2000 mg/día de NAC durante 6 meses presentaron mejoras sustanciales de los síntomas negativos. En otra investigación, el tratamiento con NAC se asoció con mejoras de las interacciones sociales, la motivación y la estabilidad psicomotora y de la conducta. En otro ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo con 42 pacientes con esquizofrenia crónica, el tratamiento con 2000 mg por día de NAC durante 2 meses se acompañó de mejoría significativamente más importante de los síntomas totales y negativos, respecto del placebo. Sin embargo, los efectos de la terapia con otras dosis de NAC no han sido estudiados; en este contexto, el objetivo del presente estudio fue analizar la eficacia del tratamiento con 1200 mg por día de NAC, en términos de la acentuación de la acción de las drogas antipsicóticas, sobre los síntomas negativos y positivos y sobre ciertos aspectos cognitivos en pacientes con esquizofrenia.

### Pacientes y métodos

La investigación a doble ciego, aleatorizada y controlada con placebo tuvo 12 semanas de duración. Entre 2015 y 2016 fueron estudiados pacientes ambulatorios derivados al centro de rehabilitación del *Kargarnejad Psychiatric Hospital* de Kashan, de la *Kashan University of Medical Sciences* (KUMS).

Los pacientes reunían criterios de esquizofrenia crónica según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR). Se analizaron hombres y mujeres de 18 a 65 años; el diagnóstico se realizó con la entrevista clínica semiestructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV-TR (SCID). Los enfermos debían presentar 55 puntos como mínimo en la *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS), enfermedad de 2 años de duración como mínimo y debían estar tratados con antipsicóticos, en dosis equivalentes a 300 a 1000 mg de clorpromazina (con

excepción de la clozapina) y agentes anticolinérgicos, en dosis equivalentes a 4 a 8 mg de trihexifenidilo, desde 6 meses antes del estudio. Un total de 84 pacientes fueron asignados de manera aleatoria a placebo o tratamiento con NAC (1200 mg por día en dos tomas). Durante el estudio, el tratamiento antipsicótico de base se mantuvo constante.

La gravedad de los síntomas psicóticos se valoró con la PANSS, en tanto que la función neurocognitiva se determinó con la *Mini-Mental State Examination* (MMSE), el *Digit Span Forward and Backward Test*, el *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) y el *Stroop Colour-Word Test*, todos ampliamente utilizados en estudios con pacientes con esquizofrenia. Los enfermos fueron controlados en la semana -1 y en las semanas 0, 4, 8, 12.

La PANSS consiste en 30 dominios que conforman subescalas validadas que permiten analizar los síntomas positivos (7 secciones), los síntomas negativos (7 secciones) y los síntomas psicopatológicos generales (16 secciones) de la esquizofrenia; las tres subescalas aportan el puntaje total de la PANSS. Al inicio y en la semana 12, los participantes también completaron el DSST de la Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAISR), el *Digit Span Test* de la *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R), el *Stroop Color and Word Test* (SCWT) y la MMSE. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos mediante examen clínico completo, electrocardiograma y un cuestionario sistemático de 25 dominios sintomáticos. Se prestó especial atención a los efectos adversos extrapiramidales.

Las variables continuas y categóricas se expresaron como medias y porcentajes, respectivamente. Se estimaron las diferencias promedio (DP) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); las comparaciones entre los grupos en los cambios en la PANSS se realizaron con pruebas de la *t*. Mediante modelos de varianza (ANOVA) para mediciones repetidas se analizaron las interacciones por tiempo de tratamiento para los puntajes de la PANSS en ambos grupos. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Ingresaron al estudio 84 sujetos; 2 pacientes asignados a terapia con NAC y 3 enfermos del grupo placebo interrumpieron el protocolo de manera prematura, de modo que 79 enfermos (39 del grupo control y 40 del grupo de NAC) completaron el estudio. Todos los participantes utilizaban el tratamiento indicado por el profesional. No se registraron diferencias importantes entre los grupos en las características demográficas. La edad promedio fue de 39.41 años y 38.75 años en los grupos de tratamiento activo y control, en ese orden. Se registraron diferencias importantes entre los grupos en los puntajes basales de las subescalas de síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS, de modo que en los análisis longitudinales se realizaron

los ajustes correspondientes. Otra variable que difirió entre los grupos y que, por ende, se consideró un factor de ajuste, fue el lugar de residencia. Los puntajes se compararon en los grupos y entre los grupos en la visita basal y en las visitas de las semanas 4, 8 y 12.

### **Subescala de síntomas positivos de la PANSS**

En los análisis para mediciones repetidas con corrección de Greenhouse-Geisser no se registraron diferencias significativas en los grupos en el transcurso del tiempo ( $F = 1.2$ ;  $df = 2.25$ ;  $p = 0.31$ ); sin embargo, se constataron diferencias significativas entre los grupos ( $F = 5.47$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.02$ ). También se registró una interacción entre el tiempo y el grupo ( $F = 3.30$ ;  $df = 2.25$ ;  $p = 0.02$ ). Por lo tanto, la reducción del puntaje de la subescala de síntomas positivos de la PANSS fue significativamente más alta en el grupo de NAC, en comparación con el grupo placebo.

### **Subescala de síntomas negativos de la PANSS**

Al aplicar la corrección de Huynh-Feldt, el puntaje se modificó significativamente por grupo en el transcurso del tiempo ( $F = 10.49$ ;  $df = 2.56$ ;  $p < 0.001$ ); asimismo, se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $F = 0.20$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.65$ ). Se registró interacción por tiempo y grupo ( $F = 27.79$ ;  $df = 2.56$ ;  $p < 0.001$ ). El puntaje de la subescala de síntomas negativos se redujo gradualmente en el grupo de NAC, pero aumentó en el grupo placebo.

### **Subescala de psicopatología general de la PANSS**

Al aplicar la corrección de Huynh-Feldt, los síntomas generales no se modificaron en el transcurso del tiempo ( $F = 4.52$ ;  $df = 2.34$ ;  $p < 0.01$ ). El puntaje promedio de síntomas generales de la PANSS se redujo significativamente en el grupo de NAC ( $p < 0.001$ ) y aumentó en el grupo placebo ( $p = 0.031$ ). El tratamiento con NAC se asoció con mejoras de los síntomas generales en el tiempo, con interacción entre el tiempo y la droga administrada ( $F = 24.59$ ;  $df = 2.34$ ;  $p < 0.001$ ).

### **PANSS total**

El puntaje total de la PANSS se modificó significativamente en el transcurso del tiempo ( $F = 9.10$ ;  $df = 2.54$ ;  $p < 0.001$ ), con diferencias entre los grupos ( $F = 31.57$ ;  $df = 2.54$ ;  $p < 0.001$ ). El puntaje total de la PANSS disminuyó progresivamente en el grupo de NAC, pero aumentó en el grupo placebo.

### **Valoración de la función cognitiva**

El puntaje promedio de la MMSE aumentó de  $23.1 \pm 4.4$  al inicio a  $25.55 \pm 15.4$  en la semana 12 en el grupo de NAC, y de  $23.79 \pm 3.8$  al inicio a  $24.15 \pm 3.76$  en la semana 12 en el grupo placebo; los aumentos fueron significativamente diferentes al final del estudio ( $p < 0.001$ ).

El puntaje promedio del *Digit Span (Forward)* aumentó de  $6.2 \pm 2.8$  al inicio de  $7.9 \pm 3.38$  en la semana 12 en el grupo de NAC y disminuyó de  $5.76 \pm 2.6$  a  $5.66 \pm 2.59$  en el grupo placebo; se registraron diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0.001$ ). El puntaje promedio del *Digit Span (Backward)* aumentó de  $3.47 \pm 1.8$  a  $5.35 \pm 2.79$  en el grupo de NAC y disminuyó de  $3.28 \pm 1.65$  a  $3.23 \pm 1.54$  en el grupo control; sin embargo, la diferencia entre los grupos se mantuvo significativa ( $p < 0.001$ ).

El puntaje promedio del *Digit Symbol Substitution Test* aumentó de  $17.37 \pm 9.8$  al inicio a  $25.07 \pm 11.9$  en la semana 12 en el grupo de NAC y disminuyó de  $27.92 \pm 14.84$  a  $27.84 \pm 15.15$  en el grupo placebo, con diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0.003$ ). El puntaje promedio del *Stroop Test (letter)* disminuyó de  $37.32 \pm 4.8$  a  $35.07 \pm 5.45$  entre el inicio y la semana 12 en el grupo de NAC y aumentó de  $37.74 \pm 5.25$  a  $38.53 \pm 3.5$  en el grupo placebo. La diferencia entre los grupos se mantuvo significativa ( $p < 0.001$ ). El puntaje promedio del *Stroop Test (colour)* disminuyó de  $31.79 \pm 3.83$  a  $29.55 \pm 5.08$  en el grupo de NAC y se incrementó de  $32.10 \pm 4.38$  a  $32.74 \pm 4.19$  en el grupo control; los aumentos fueron significativamente diferentes al final del período de estudio ( $p < 0.001$ ).

Solo un paciente asignado a NAC refirió dolor y malestar abdominal leve que no motivaron la interrupción del tratamiento.

## Discusión

En el presente estudio, el tratamiento con NAC se asoció con reducción significativa del puntaje de las subescalas de síntomas negativos, síntomas positivos y psicopatología general y del puntaje total de la PANSS en el grupo de NAC respecto del placebo. Se observaron interacciones por tiempo y el tratamiento para todos los puntajes de la PANSS.

En dos estudios previos, el agregado de NAC en dosis de 2000 mg por día al tratamiento con antipsicóticos no se asoció con efectos significativos sobre los síntomas positivos, de modo que las diferencias con los hallazgos del presente ensayo podrían obedecer a las características de las poblaciones analizadas, el diseño de las investigaciones o la dosis de NAC. Por lo tanto, se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas, pero, cabe destacar, que hasta la fecha en ningún trabajo se utilizaron dosis de NAC de 1200 mg por día.

Se registraron diferencias significativas entre los dos grupos sobre los síntomas negativos y los efectos se modificaron considerablemente en el transcurso del tiempo. Los beneficios en este sentido coinciden con los referidos en los dos estudios anteriores mencionados, de modo que la administración de NAC en dosis de 1200 mg/día podría ser eficaz, además de ser menos costosa y más segura.

El puntaje promedio de la PANSS se síntomas generales se redujo significativamente en los

enfermos que recibieron NAC, mientras que en el grupo control se observó el patrón opuesto. En uno de los trabajos anteriores se observaron resultados similares, pero en el otro el uso de NAC no se asoció con mejoría de este criterio de valoración. Las diferencias podrían relacionarse con las características de las poblaciones, el diseño del estudio, el mayor tamaño de la muestra o el seguimiento más prolongado (12 semanas, en comparación con 8 semanas). El puntaje promedio total de la PANSS disminuyó significativamente en los enfermos asignados a NAC, al igual que lo referido en las dos investigaciones previas.

El tratamiento con NAC aceleró la velocidad del procesamiento y la atención en el DSST, a diferencia de un leve deterioro en el grupo control. En un estudio previo controlado con placebo en 63 pacientes con esquizofrenia, la administración de 2700 mg diarios de NAC durante 6 meses se asoció con cambios favorables en las pruebas neurocognitivas (velocidad del procesamiento).

En el *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia* se analizaron los datos de una batería de pruebas cognitivas y se comprobó que el DSST per se contribuye en la mayor parte de la variabilidad. El desempeño en el DSST refleja la atención y la velocidad de procesamiento y el compromiso de estas áreas se correlaciona bien con algunos aspectos de la enfermedad, como el rendimiento para la realización de las actividades cotidianas, y en el trabajo y la capacidad de vivir sin dependencia. La información en conjunto sugiere que los niveles aumentados de estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción mitocondrial y la apoptosis se asocian con deterioro cognitivo sustancial. La NAC conferiría protección en este sentido, y se ha visto que reduce los marcadores de estrés oxidativo y la gravedad de la disfunción cognitiva en modelos con animales. El aporte de NAC podría atenuar los cambios cognitivos que se presentan en diversos trastornos en los cuales el estrés oxidativo tendría un papel fisiopatológico importante.

El tratamiento con NAC indujo mejoras significativas en la memoria a corto plazo y la memoria ejecutora, en la atención y el funcionamiento ejecutor, como también en la MMSE. Incluso así se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas.

En términos generales, la NAC parece un tratamiento adyuvante prometedor en pacientes con esquizofrenia. Una vez en las células de la glía, la NAC se oxida a cisteína la cual ingresa a las células, en intercambio por glutamato, de modo que los niveles extracelulares de glutamato aumentan. La NAC regula eficazmente los sistemas de dopamina y glutamato, involucrados en la esquizofrenia; los efectos finales consisten en la liberación de glutamato a nivel sináptico y la estimulación de los receptores NMDA. La acción antioxidante de la NAC se asocia con regulación de la síntesis de glutatión, reducido en la esquizofrenia; además, la NAC revierte el estrés

oxidativo asociado con la disfunción mitocondrial y disminuye la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Se destaca que los receptores de glutamato constituyen algunos de los blancos biológicos más interesantes para mejorar el desempeño cognitivo en la esquizofrenia. En comparación con el uso de NAC en dosis de 2000 mg por día, asociado con sedación, constipación, mareos, vómitos, aumento del apetito, náuseas, cefaleas y sequedad de boca referidos en estudios previos, la administración de dosis más bajas de NAC, de 1200 mg diarios, se toleró muy bien.

Los resultados observados en la presente ocasión en relación con la mejoría de los síntomas negativos y la disfunción cognitiva en asociación con la terapia con NAC son de particular relevancia clínica, ya que ambas anomalías predicen fuertemente la evolución adversa social de los enfermos con esquizofrenia. La evaluación de una única dosis de NAC, la no determinación del estado del glutatión, la duración breve del estudio y la consideración de solo algunos aspectos del funcionamiento cognitivo fueron las principales limitaciones para tener en cuenta. Incluso así, los resultados son muy alentadores y deberían ser considerados al momento de diseñar nuevas investigaciones, en las cuales se deberían incluir períodos más prolongados de seguimiento y baterías neurocognitivas más amplias.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio indican que el tratamiento con NAC se asocia con mejoras de los síntomas negativos, positivos, de psicopatología general y de función neurocognitiva en los enfermos con esquizofrenia. El fármaco se toleró bien, y fue seguro y fácil de usar, ventajas indudables de esta novedosa alternativa terapéutica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158747](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158747)

### 3 - Utilidad Clínica de la Detección Sistemática de la Ansiedad y la Depresión en Niños con Síndrome de Tourette

Marwitz L, Pringsheim T

University of Calgary, Calgary, Canadá

[Clinical Utility of Screening for Anxiety and Depression in Children with Tourette Syndrome]

Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry 27(1):15-21, Ene 2018

*El interés acerca de la comorbilidad entre el síndrome de Tourette y los trastornos de ansiedad y depresivos es elevado. La prevalencia de dicha comorbilidad es variable.*

Los pacientes con síndrome de Tourette (ST) presentan tics motores y vocales durante al menos un año. Este trastorno neurodegenerativo se observa aproximadamente en 7 de cada 1000 niños en edad escolar y afecta en mayor medida a los varones. Hasta el momento no se cuenta con información precisa sobre los mecanismos fisiopatológicos y genéticos

asociados con la aparición de tics. No obstante, se sabe que el ST es heredable y se asocia con la afectación de la actividad de los ganglios basales y las vías cortico-estriato-talámico-corticales.

En general, la mayoría de los pacientes con ST presentan comorbilidades, principalmente el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). La prevalencia de dicha comorbilidad es variable según el estudio considerado. Los síntomas depresivos se correlacionarían con la gravedad de los tics, la comorbilidad con el TOC y la edad más avanzada. También se informó un aumento de la frecuencia de trastornos de ansiedad en individuos con ST, así como una correlación entre la gravedad de los tics y los síntomas de ansiedad.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la utilidad de la detección sistemática de la ansiedad y la depresión en niños y jóvenes con ST. Con dicho fin, los autores evaluaron la proporción de pacientes con tics que cumplen los criterios para el diagnóstico de ansiedad o depresión comórbida. En segundo lugar, se evaluó la frecuencia de ansiedad y depresión en niños con tics, así como la asociación entre los trastornos de ansiedad y la comorbilidad con el TDAH, el TOC, la edad y el sexo. Finalmente, se evaluó la asociación entre la gravedad de los tics y la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión. Los autores propusieron que la presencia de trastornos por tics crónicos se vincula en mayor medida con la comorbilidad con los trastornos de ansiedad.

#### Pacientes y métodos

El estudio fue realizado en 126 niños y adolescentes con ST o trastorno crónico por tics motores o vocales. Todos fueron evaluados mediante entrevistas estructurales con el fin de conocer el perfil neuropsiquiátrico. También se evaluaron los antecedentes psiquiátricos y la proporción de participantes que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH, TOC, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad por separación y trastorno depresivo mayor. Las herramientas de evaluación empleadas incluyeron la *Multidimensional Anxiety Scale for Children* (MASC), el *Children's Depression Inventory* (CDI), la *Children's Yale-Brown Obsessions and Compulsion Checklist* y la *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS). Los autores prestaron especial atención al índice de riesgo para obtener el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada o depresión.

#### Resultados

El estudio fue realizado en 126 niños y adolescentes de una media de 10.7 años que reunían los criterios para el diagnóstico de ST o trastorno crónico por tics motores o vocales. El 78.6% era de sexo masculino. No se observaron diferencias significativas entre los niños y los adolescentes al evaluar el puntaje medio de la YGTSS. La comorbilidad más frecuente fue el TDAH, seguido por el trastorno de ansiedad generalizada, el TOC, la depresión y el trastorno de ansiedad por



separación. De acuerdo con los resultados de la MASC, el puntaje más elevado tuvo lugar en la subescala de separación/pánico. Los niños obtuvieron puntajes significativamente inferiores correspondientes a los trastornos de ansiedad, en comparación con los adolescentes. La evaluación de la asociación entre la comorbilidad con el trastorno de ansiedad generalizada y la comorbilidad con el TDAH o el TOC, el sexo y la edad indicó una asociación significativa únicamente con el TOC. Además, los niños con TOC tuvieron una probabilidad 10 veces mayor de padecer un trastorno de ansiedad generalizada, en comparación con los niños sin TOC. Los resultados obtenidos indicaron una asociación lineal, positiva y significativa entre el puntaje total de las escalas MASC y YGTSS. El resultado del CDI reflejó la obtención de puntajes elevados en una proporción baja de pacientes. Concretamente, el 6.4% presentó un puntaje total inferior al valor de corte correspondiente a la depresión clínica. No se observaron diferencias significativas al evaluar el puntaje medio total del CDI entre los niños y los adolescentes. Dicho puntaje se correlacionó en forma significativa y positiva con el resultado de la YGTSS. La presencia de tics se asoció con una probabilidad 9 veces mayor de trastorno de ansiedad generalizada, en comparación con la probabilidad de depresión.

## Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que los pacientes con ST presentan una probabilidad mayor de trastorno de ansiedad generalizada, en comparación con la probabilidad de depresión. Además, la presencia de trastorno de ansiedad generalizada fue más frecuente en comparación con el diagnóstico de TOC. Los resultados obtenidos coincidieron con lo informado en un estudio sobre la presencia de comorbilidades en niños con tics. Según lo hallado en estudios longitudinales, los síntomas de TOC aumentan luego de los tics, en tanto que la prevalencia de TOC en la población general de individuos de 13 a 15 años es mayor, en comparación con la prevalencia observada en niños más pequeños.

En el presente estudio, los niños con TOC presentaron una probabilidad significativamente superior de trastorno de ansiedad generalizada. En coincidencia, en estudios poblacionales se observó que la comorbilidad con el trastorno de ansiedad generalizada tiene lugar en más de la mitad de los niños con TOC. En estudios poblacionales efectuados en niños y adolescentes se demostró que la frecuencia de trastornos depresivos aumenta en forma posterior, en comparación con la frecuencia de trastornos de ansiedad diferentes del TOC.

En un estudio reciente realizado en 98 niños con ST evaluados mediante el CDI se observó que el 15.3% obtuvo un puntaje mayor de 16. Dichos pacientes fueron mayores de 13 años. La obtención de 16 puntos en el CDI fue señalada como sensible y específica para la detección sistemática de depresión en niños y adolescentes. Los resultados obtenidos en el presente estudio indicaron que 3 de los 126 niños presentaron depresión, de acuerdo con los parámetros

mencionados. En cambio, la aplicación de los criterios indicados por los creadores del CDI indicó que 8 de los 126 niños presentaron depresión. Los autores destacan la utilidad del CDI como herramienta de detección sistemática con un nivel adecuado de sensibilidad. No obstante, no debe emplearse como herramienta diagnóstica.

La gravedad de los tics se correlacionó significativamente con la gravedad de los síntomas depresivos ante la aplicación de la YGTSS y del CDI, respectivamente. La correlación fue mayor al considerar la gravedad de los síntomas depresivos, en comparación con la gravedad de la ansiedad. Estos resultados coinciden con lo hallado en otros estudios. En cambio, no se registró una correlación entre la gravedad de los tics y la gravedad de los síntomas de ansiedad.

Los diagnósticos comórbidos más importantes que deben ser evaluados en prepúberes con ST o tics crónicos son el TDAH y el trastorno de ansiedad generalizada. Puede sugerirse que la gravedad de los tics empeora en individuos con ansiedad comórbida. Se sugirió la utilidad de la *Comprehensive Behavioural Intervention for Tics*, así como de otras intervenciones conductuales empleadas en pacientes con trastornos de ansiedad.

Los niños evaluados en el presente estudio obtuvieron puntajes significativamente superiores ante la aplicación de la subescala de pánico y separación de la MASC, en comparación con el resto de las subescalas consideradas. En coincidencia, en otros estudios se informó una prevalencia elevada de ansiedad por separación en niños con tics. Asimismo, en un estudio realizado en niños con ST se observó una prevalencia de trastorno de pánico y trastorno de ansiedad por separación más elevada entre los niños con tics más graves.

El tratamiento de los niños y adolescentes con trastornos de ansiedad tiene lugar, como primera medida, mediante la aplicación de terapia cognitivo conductual (TCC). En pacientes graves, dicho tratamiento se combina con drogas como la sertralina. No obstante, en pacientes con ST debe considerarse el riesgo de exacerbación de los tics ante la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En estos casos, se recomienda la aplicación de TCC ya que reduce los síntomas y no empeora el cuadro clínico vinculado con los tics.

## Conclusión

La detección sistemática de los trastornos de ansiedad resulta adecuada en niños con trastornos por tics crónicos ya que existe un índice de comorbilidad elevado y una asociación entre la ansiedad y la gravedad de los tics.

### 4 - Eficacia de la Vilazodona en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Kornstein S, Chang C, Gommoll C, Edwards J

*International Clinical Psychopharmacology* 33(4):217-223, Jul 2018

La vilazodona es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y un agonista parcial de los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, aprobado en los Estados Unidos y Canadá para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en los sujetos adultos. Cuatro estudios clínicos a corto plazo con vilazodona en dosis de 20 a 40 mg por día demostraron la eficacia de esta droga, respecto del placebo, en la mejoría de los síntomas depresivos, analizados con la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), el criterio principal de valoración. En el presente trabajo se analizaron conjuntamente los datos de esos 4 estudios con la finalidad de determinar la eficacia de la vilazodona, en relación con las características demográficas, los antecedentes del TDM y la gravedad de los síntomas.

Se utilizaron 4 trabajos publicados en 2009, 2011, 2014 y 2015. En tres de ellos, los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a la administración durante 8 semanas de placebo o 40 mg diarios de vilazodona, mientras que en el estudio restante los enfermos recibieron placebo, vilazodona en dosis de 20 o 40 mg por día o citalopram (como comparador activo) durante 10 semanas. En todas las investigaciones, el criterio principal de valoración fue el cambio promedio en los puntajes de la MADRS, respecto de los valores basales, al final de la fase de terapia a doble ciego (semana 8 o semana 10).

Fueron evaluados pacientes de 18 años o más con TDM según los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR). Los enfermos debían estar cursando un episodio de TDM de 4 semanas de duración como mínimo, pero de menos de 2 años, o de 8 semanas a 12 meses o menos, y debían presentar al menos 22 puntos en la 17-item *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D-17), al menos 2 puntos en la sección de humor deprimido, y 26 puntos como mínimo en la MADRS. Los análisis se realizaron en la población agrupada con intención de tratar, es decir en la totalidad de los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento a doble ciego y que tuvieron, como mínimo, una determinación posterior a la basal de la MADRS. La eficacia se evaluó en subgrupos particulares de pacientes, definidos según las características demográficas, como el sexo y la edad (< 45, 45 a < 60 y 60 años o más), los antecedentes del TDM (duración de la enfermedad: < 2, 2 a < 10 y 10 o más años, recurrencia de episodios y duración del episodio actual [ $\leq 6$ ,  $> 6$  a  $\leq 12$  y  $> 12$  meses]) y la gravedad sintomática establecida con el puntaje de la MADRS (< 30,  $\geq 30$  o  $\geq 35$ ). La respuesta se definió como la

mejoría del 50% o más en el puntaje de la MADRS, en tanto que la remisión se estableció en los enfermos con puntaje total de 10 puntos o menos al final del tratamiento. La población global con intención de tratamiento abarcó 2218 enfermos (placebo, n = 964; vilazodona, n = 1254). La mayoría de los pacientes eran de sexo femenino, de raza blanca y de menos de 45 años. Alrededor de la mitad de los enfermos tenía un episodio actual de depresión de más de 6 meses y casi el 75% tenía TDM recurrente. Aproximadamente el 65% de los pacientes ingresó a los estudios con un puntaje en la MADRS de 30 como mínimo, es decir con síntomas depresivos graves. El cambio promedio de los cuadrados mínimos (CPCM) para el puntaje total de la MADRS en la totalidad de la población desde el inicio hasta la semana 8 fue significativamente mayor para la vilazodona respecto del placebo (-3.4; intervalo de confianza [IC] del 95%: -4.1 a -2.7; p < 0.001; d = 0.37). El CPCM en el puntaje total de la MADRS desde el inicio fue significativamente más alto con la vilazodona, respecto del placebo, en todos los subgrupos de pacientes definidos por las características demográficas (edad y sexo) y la gravedad de los síntomas basales. Asimismo, al considerar el antecedente del TDM (duración de la enfermedad, duración del episodio y TDM recurrente), la diferencia en el puntaje total de la MADRS fue estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron vilazodona, respecto del placebo, en todos los subgrupos. El CPCM para la vilazodona, con respecto al placebo, fue comparable en hombres y mujeres (-3.3 y -3.5, en el mismo orden), de manera independiente de la duración del TDM (-3.0 a -3.7), la duración del episodio (-3.3 a -4.3), o la presencia o ausencia de depresión recurrente (-3.6 y -3.0, respectivamente).

El CPCM para la vilazodona, respecto del placebo, en los pacientes de 60 años o más (-6.9) fue más importante que en los enfermos de menos de 60 años (-3.0 a -3.2); las diferencias con el placebo en los pacientes con un puntaje basal de la MADRS de al menos 30 puntos o al menos 35 puntos (-4.1 y -4.9, en el mismo orden) fueron más importantes que las observadas en los pacientes con puntaje de menos de 30 en la MADRS (-2.2).

En la totalidad de la población, un porcentaje considerablemente más alto de pacientes tratados con vilazodona, en comparación con los enfermos que recibieron placebo, alcanzaron la respuesta según la MADRS (49%, respecto de 34.4%; *odds ratio* [OR] = 1.8; IC 95%: 1.5 a 2.2); p < 0.001; número necesario para tratar [NNT] = 7). Cuando los enfermos se clasificaron según el sexo, la edad y la gravedad de los síntomas, los índices de respuesta también fueron más altos con la vilazodona respecto del placebo, en todos los subgrupos. Al tener en cuenta los antecedentes del TDM se observaron índices significativamente más altos de respuesta en el grupo de vilazodona,

en comparación con el grupo placebo, de manera independiente de la duración del TDM y el estado de recurrencia. Se comprobaron índices significativamente más altos de respuesta con la vilazodona, respecto del placebo, en los subgrupos de pacientes con un episodio de duración de 6 meses o menos y de más de 6 a 12 meses o menos. En cambio, los índices de respuesta en el subgrupo de enfermos con un episodio actual de depresión de más de 12 meses fueron numéricamente más altos con la vilazodona, respecto del placebo (34.8%, en comparación con 23.5%, en el mismo orden), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El NNT fue de 10 o más bajo en todos los subgrupos de pacientes.

Los índices de remisión en la totalidad de la población fueron significativamente más altos en el grupo de vilazodona, en comparación con el grupo placebo (33.7%, respecto de 23.1%; OR = 1.7; IC 95%: 1.4 a 2.1;  $p < 0.001$ ; NNT = 10). Los índices de remisión fueron más altos en los sujetos de ambos sexos y de todos los grupos de edad que recibieron vilazodona. Se observaron porcentajes más altos de pacientes con criterios de remisión, entre los sujetos con puntaje basal en la MADRS  $< 30$  o  $\geq 30$  asignados a vilazodona, respecto de los que recibieron placebo. En cambio, no se observaron diferencias significativas en los índices de remisión entre la vilazodona y el placebo para los pacientes con puntaje total basal de la MADRS de 35 o más alto.

En el presente análisis *post hoc* de cuatro estudios aleatorizados, controlados con placebo y a doble ciego en pacientes con TDM, el tratamiento con vilazodona, en dosis de 20 a 40 mg por día, fue eficaz en todos los subgrupos de enfermos, clasificados sobre la base de las características demográficas, la gravedad de los síntomas y los antecedentes del TDM. Coincidentemente con cada ensayo clínico a corto plazo, en la totalidad de la población se comprobaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la vilazodona, respecto del placebo, en el cambio del puntaje total de la MADRS desde el inicio ( $p < 0.0001$ ). Las diferencias también favorecieron a la vilazodona al considerar a los enfermos según el sexo, la edad, el puntaje basal de la MADRS, la duración del TDM, la duración del episodio actual y el TDM recurrente ( $p < 0.001$  en todos los casos). Los CPCM para la vilazodona, en comparación con el placebo, fueron de -3.4 en la totalidad de la población y estuvieron entre -2.2 y -6.9 en los distintos subgrupos. Debido a que se considera que el CPCM de más de 2 puntos en la MADRS es un cambio clínicamente relevante, las diferencias observadas fueron no solo estadísticamente significativas, sino también clínicamente relevantes.

Los porcentajes de enfermos tratados con vilazodona que presentaron una reducción del puntaje de la MADRS del 50% o más alto (respuesta) y un puntaje final de 10 o menos (remisión) también fueron significativamente más elevados en la totalidad de la población y en la mayoría de los subgrupos. Se estimaron NNT de 10 o menos para la respuesta al tratamiento en cada subgrupo de enfermos y en 9 de 16 subgrupos, en términos de la remisión. Se considera

que la diferencia entre los grupos de, por lo menos, 10% (correspondiente a un NNT de 10 o menos) se asocia habitualmente con desenlace clínico favorable en respuesta al tratamiento antidepresivo.

La eficacia de los fármacos antidepresivos varía según la gravedad de los síntomas basales; por ejemplo, algunos estudios indicaron que la mayor gravedad sintomática se asocia con índices más bajos de remisión. Por su parte, la remisión es más difícil de lograr en los pacientes con depresión grave basal (más de 28 puntos en la MADRS), ya que en ellos es más difícil alcanzar un puntaje de 10 o inferior, definitorio de la remisión. En el presente análisis *post hoc*, los índices de remisión con la vilazodona no difirieron significativamente de los registrados en el grupo placebo, solo en los pacientes con depresión basal muy grave, es decir con puntaje en la MADRS de 35 o más alto. Incluso así, la mejoría en los síntomas depresivos, valorada como cambio en el puntaje de la MADRS desde el inicio hasta el final del tratamiento, favoreció significativamente a la vilazodona, con un efecto de tamaño similar al que se registró en los pacientes con enfermedad basal menos grave. Los índices de respuesta también fueron significativos, con OR semejantes en todos los subgrupos por gravedad basal del TDM.

Las limitaciones del estudio fueron las inherentes a los análisis *post hoc*; además, los valores de  $p$  no se ajustaron para comparaciones múltiples. Por último, los trabajos fueron de corta duración (8 a 10 semanas), de modo que no aportan información sobre los efectos de la vilazodona a largo plazo, en diferentes subgrupos de pacientes.

La vilazodona parece ser una alternativa excelente de tratamiento para los adultos con TDM, de manera independiente del sexo, la edad, la gravedad basal de los síntomas y el antecedente de TDM.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158743](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/158743)

## 5 - Importancia de la Evaluación del Riesgo de Suicidio en Pacientes Psicóticos

Bornheimer L

**Suicide and Life-Threatening Behavior** 1-9, Feb 2018

Existe una asociación entre la esquizofrenia y el aumento del riesgo de suicidio. El primer episodio psicótico es una etapa de especial vulnerabilidad al respecto, caracterizada por aumento del riesgo de suicidio durante el primer año de tratamiento. La ideación suicida constituye un antecedente de conducta suicida, tanto de intento de suicidio como de consumación del acto. Durante el primer episodio psicótico, la ideación suicida se observa con una frecuencia del 26.2% al 56.5%. Además, existen factores observados en pacientes que cursan un primer episodio psicótico, como el antecedente de intento de suicidio, la depresión, la desesperanza, la sintomatología

psicótica y la ausencia de tratamiento durante un período prolongado que aumentan la probabilidad de ideación suicida.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características demográficas de los pacientes según la presencia o la ausencia de ideación suicida. En segundo lugar, se evaluaron las diferencias sintomáticas potenciales relacionadas con la depresión y la psicosis en presencia de ideación suicida. En tercer lugar, la autora se propuso evaluar la asociación entre las alucinaciones y los delirios y la ideación suicida. Según propuso, los síntomas de depresión y psicosis serían mayores al inicio del estudio en los individuos que presentan ideación suicida durante el seguimiento. También se propuso que la presencia de delirios y alucinaciones al inicio del estudio predeciría en forma significativa la ideación suicida. Asimismo, se analizó la existencia de ideación suicida durante el primer episodio psicótico en pacientes que cursaban las primeras etapas de tratamiento.

La autora obtuvo información del *National Institute of Mental Health's Early Treatment Program (ETP)* recabada en el Proyecto *Recovery After an Initial Schizophrenia Episode (RAISE)*, llevado a cabo con el objetivo de modificar la trayectoria y el pronóstico del primer episodio psicótico. Participaron 404 individuos de 15 a 40 años. Todos habían recibido el diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, psicosis breve o trastorno psicótico no especificado. Solo se incluyeron pacientes que habían experimentado únicamente un primer episodio psicótico y habían recibido tratamiento durante un período de hasta 6 meses. Un total de 34 centros comunitarios de salud mental ubicados en Estados Unidos fueron distribuidos de manera aleatoria con el fin de brindar un programa de atención estándar o una intervención precoz. La cantidad de pacientes que recibieron cada abordaje fue 181 y 223, respectivamente. La intervención temprana consistió en la combinación de tratamiento farmacológico, psicoeducación, terapia focalizada en la resiliencia y empleo y educación asistidos. Las evaluaciones clínicas fueron efectuadas en 5 oportunidades mediante diferentes herramientas. La *Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)* fue aplicada con el objetivo de evaluar el nivel de depresión al inicio del estudio. Esta escala se encuentra validada con el fin de conocer el nivel de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia. Con el fin de evaluar los síntomas psicóticos, los pacientes completaron la *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*, una herramienta validada que incluye 30 ítems relacionados con diferentes aspectos sintomáticos positivos, negativos y generales. La ideación suicida fue evaluada mediante la aplicación de un ítem de la CDSS que permitió definir la presencia o ausencia del síntoma, así como su gravedad.

El análisis de los datos tuvo lugar mediante el programa SPSS 24 e incluyó la evaluación univariada y multivariada de las características clínicas y

demográficas de los participantes. La autora prestó especial atención a las diferencias entre los participantes que presentaron ideación suicida y aquellos que no tuvieron dicho síntoma durante el estudio. Estas diferencias fueron evaluadas mediante una prueba de chi al cuadrado. Además, se evaluaron las diferencias del nivel inicial de sintomatología depresiva y psicótica de acuerdo con la incidencia de ideación suicida durante el estudio. Este último análisis tuvo lugar mediante una prueba de la *t*. Por último, la autora aplicó un análisis de regresión logística binaria destinado a evaluar la asociación entre las alucinaciones y los delirios y la ideación suicida. Dicha evaluación incluyó la consideración de la condición terapéutica y, en especial, del uso de antipsicóticos.

Los participantes tenían, en promedio, 23.6 años. El 73% de los pacientes era de sexo masculino y el 54% tenía origen caucásico. La mayoría de los sujetos eran solteros, no tenían empleo y vivían con su familia. El 33% había completado el nivel educativo secundario y el 48% no tenía seguro de salud. El diagnóstico más frecuente fue esquizofrenia. En algunos casos, la psicosis no había sido tratada durante los últimos 6 meses. El 83% de los pacientes recibía uno o más antipsicóticos.

La ausencia de tratamiento antipsicótico fue más prolongada entre los individuos que refirieron ideación suicida durante el estudio, en comparación con aquellos que no presentaron dicho síntoma. La ideación suicida y los intentos de suicidio tuvieron lugar en el 26% y 8.2% de los casos, respectivamente. La mayoría de los pacientes presentaban alucinaciones, delirios y síntomas depresivos. Además, al inicio del análisis, el 15% y el 4% de los participantes refirieron ideación suicida o presentaron intentos de suicidio, en orden respectivo.

Los participantes que manifestaron ideación suicida durante el estudio presentaron un nivel mayor de depresión al inicio del protocolo, en comparación con los participantes que no presentaron ideación suicida. Asimismo, la presencia de ideación suicida durante el período de estudio se asoció con un puntaje significativamente superior correspondiente a la subescala de psicopatología, en comparación con los pacientes sin ideación suicida durante el período de estudio. La ideación suicida también se relacionó con un puntaje significativamente superior correspondiente a los síntomas psicóticos positivos al inicio del estudio. En este sentido, se observó una incidencia independiente y significativamente superior de alucinaciones y delirios al inicio del análisis entre los pacientes que presentaron ideación suicida durante el período completo de estudio, en comparación con lo observado en ausencia de ideación suicida. En cambio, no se hallaron diferencias significativas de puntaje de las subescalas de síntomas negativos al inicio del protocolo entre los pacientes con ideación suicida y aquellos sin ideación suicida durante el período de estudio.

El modelo aplicado con el fin de evaluar la asociación específica entre los síntomas psicóticos positivos (alucinaciones y delirios) y la ideación suicida resultó

adecuado. Tanto las alucinaciones como los delirios observados al inicio de la investigación predijeron, en forma independiente y significativa, la incidencia de ideación suicida durante el período de estudio. En este caso, el tratamiento temprano y la condición relacionada con el uso de antipsicóticos permanecieron constantes.

Por cada unidad de aumento de la experiencia y gravedad de las alucinaciones, el riesgo de ideación suicida aumentó con un factor multiplicativo de 1.28. Este resultado coincidió con el mantenimiento de un nivel constante de delirios, condición terapéutica y uso de antipsicóticos. Es decir, la probabilidad de ideación suicida durante el estudio aumentó a medida que los participantes refirieron un nivel mayor y más grave de alucinaciones al inicio del análisis. Por cada unidad de aumento de la gravedad y la experiencia de alucinaciones se observó incremento de la probabilidad de ideación suicida que coincidió con un factor multiplicativo de 1.26, en presencia de un nivel constante de alucinaciones, tratamiento y uso de antipsicóticos. La probabilidad de ideación suicida durante el período de estudio aumentó ante el incremento de la gravedad y de la cantidad de delirios al inicio del estudio.

En el presente estudio se evaluó el papel de los síntomas positivos en términos de aumento del riesgo de ideación suicida en individuos que cursan un primer episodio psicótico. De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes que cursan un primer episodio psicótico tienen una incidencia elevada de ideación suicida. En segundo lugar, es importante evaluar el riesgo de suicidio en pacientes que cursan un primer episodio psicótico, ya que la frecuencia de ideación suicida observada en el presente estudios y en trabajos anteriores fue considerable. En tercer lugar, más allá de la evaluación de los síntomas depresivos, se recomienda la evaluación de los síntomas psicóticos positivos, incluidos los delirios y las alucinaciones. La asociación entre la depresión y el riesgo de suicidio debe ser considerada, aun en pacientes que no refieran dichos síntomas.

La prevención del suicidio en individuos psicóticos es considerada universal, ya que se aplica a toda la población, sin importar el riesgo concreto, es selectiva, ya que incluye estrategias especiales para los pacientes con riesgo de suicidio, e indicada, con el fin de abordar los casos de alto riesgo. Las estrategias universales incluyen la psicoeducación para el paciente y sus familiares, la evaluación del riesgo de suicidio, el apoyo social y la evaluación de las necesidades contextuales con el fin de disminuir el riesgo. Las estrategias selectivas e indicadas incluyen diferentes intervenciones para disminuir el riesgo y el malestar y el entrenamiento en habilidades sociales. La *Cognitive-Behavioral Suicide Prevention for psychosis* (CBSPP) es un abordaje cognitivo destinado a disminuir el riesgo en pacientes con psicosis. Si bien dicha intervención puede ser eficaz, es necesario evaluar su utilidad específica en individuos que cursan un primer episodio psicótico.

La aplicación de entrenamiento en habilidades puede disminuir el riesgo de suicidio, aunque no se cuenta con información concluyente al respecto, con lo cual es necesario efectuar estudios adicionales para obtener información sobre la eficacia del tratamiento.

Los pacientes fueron evaluados únicamente con el ítem correspondiente al riesgo de suicidio de la CDSS, ya que no se contó con una herramienta de evaluación específica. Dicho ítem fue excluido de la escala, y el resto de los ítems fueron aplicados para evaluar la sintomatología depresiva. De todos modos, el análisis de fiabilidad indicó la utilidad de la escala a pesar de la exclusión del ítem correspondiente al suicidio. La realización de estudios adicionales debería incluir escalas para la evaluación específica de cada constructo. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan evaluar los factores de riesgo de suicidio y la asociación entre la ideación y los intentos de suicidio en individuos que cursan un primer episodio psicótico.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/159001](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/159001)

## 6 - La Lurasidona no Afectaría la Función Sexual

Clayton A, Tsai J, Loebel A y col.

*Journal of Clinical Psychiatry* 79(5):23-29, Jul 2018

La disfunción sexual es un síntoma frecuente en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), puede alcanzar una frecuencia del 80% y es más común en mujeres. El tratamiento farmacológico puede generar o empeorar la disfunción sexual, especialmente ante la administración de drogas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los antipsicóticos y su aparición disminuye el cumplimiento terapéutico. De acuerdo con los datos disponibles, los episodios depresivos con características mixtas se observan en al menos el 25% de los pacientes con TDM. Son cuadros graves que favorecen la aparición de recurrencias, intentos de suicidio y abuso de sustancias, entre otras consecuencias.

La lurasidona es un antipsicótico atípico que no generaría un riesgo elevado de disfunción sexual y resultaría útil para el tratamiento de los pacientes con depresión mixta. El presente estudio se llevó a cabo para comparar el efecto de la lurasidona frente al placebo mediante la aplicación del *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* de 14 ítems (CSFQ-14).

Los autores realizaron un análisis secundario de la información obtenida en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre la eficacia y la seguridad de la lurasidona en pacientes con TDM. Solo se incluyeron pacientes que presentaban características mixtas y un puntaje mayor o igual a 26 en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). El parámetro principal aplicado en el estudio fue el cambio del puntaje de la MADRS. En segundo

lugar, se evaluó el cambio del puntaje de la escala *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) y el resultado del CSFQ-14. Para realizar el presente análisis se tuvo en cuenta el cambio del puntaje del CSFQ-14 luego de 6 semanas de seguimiento y su asociación con la administración de lurasidona.

La disfunción sexual tuvo lugar en el 84.5% de las mujeres y en el 81.2% de los hombres y no se correlacionó con la gravedad de la depresión. La dosis media de lurasidona administrada durante el estudio fue de 36.2 mg diarios. El cambio medio del puntaje de la MADRS y de la escala CGI-S fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron lurasidona, al igual que el índice de respuesta y remisión. El cambio medio del puntaje del CSFQ-14 indicó la superioridad significativa de la lurasidona, en comparación con el placebo. La mejoría del resultado del CSFQ-14 fue mayor entre los hombres, en comparación con las mujeres. No se observaron diferencias significativas al analizar el cambio del puntaje del CSFQ-14 según la dosis de 20, 40 o 60 mg diarios de lurasidona. El empeoramiento de la disfunción sexual fue menos frecuente entre los pacientes tratados con lurasidona, en comparación con los que recibieron placebo. La realización de un análisis *post hoc* indicó que el cambio del puntaje del CSFQ-14 se asoció en forma indirecta con la mejoría del resultado de la MADRS. El grupo tratado con lurasidona no presentó efectos adversos relacionados con la disfunción sexual.

Los resultados obtenidos en el presente análisis permiten sugerir un riesgo bajo de disfunción sexual ante el uso de lurasidona, en pacientes con TDM que presentan características mixtas. Asimismo, la proporción de pacientes que presentaron un empeoramiento de la función sexual fue menor ante el uso de lurasidona, en comparación con la administración de placebo. No se observaron eventos adversos relacionados con la función sexual durante el uso de lurasidona.

El cambio del puntaje del CSFQ-14 estuvo mediado en forma significativa por la modificación del puntaje de la MADRS. Finalmente, el aumento de la dosis de lurasidona no se asoció con un aumento del índice de disfunción sexual.

El mecanismo de acción de la lurasidona se asemeja, en cierta medida, al de las drogas empleadas para el tratamiento de los pacientes con disfunción sexual. Además, la ausencia de efectos inhibitorios sobre la recaptación de serotonina que pueden exacerbar la disfunción sexual constituye una ventaja adicional. Los autores destacaron ciertas limitaciones, como la duración breve y la naturaleza secundaria del análisis de los parámetros de interés. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan generalizar los hallazgos obtenidos.

## 7 - Patrones Microestructurales Asociados con la Afectación del Sueño y la Depresión en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Ghazi Sherbal F, Rahmani F, Mohammadi Jooyandeh SM, Hadi Aarabi M

*Acta Neurologica Belgica* 118(3):415-421, Sep 2018

Los trastornos conductuales del sueño con movimientos oculares rápidos (REM; rapid eye movement) se definen en presencia de pérdida de la atonía durante la polisomnografía (PSG) nocturna en sueño REM. Su aparición constituye un síntoma prodromático de enfermedad de Parkinson (EP) y se observa en más de un tercio de los pacientes. Los trastornos conductuales del sueño REM se asocian con cuadros neuropsicológicos como la depresión. La EP aparece en la mitad de los pacientes con trastornos conductuales del sueño REM idiopático, aproximadamente. En general, son cuadros sin temblor, que siguen un curso clínico más rápido y un nivel inferior de respuesta al tratamiento. En dichos casos, la presencia de síntomas depresivos aumenta el riesgo de progresión hacia la EP, con lo cual se recomienda evaluar la presencia de trastornos neurodegenerativos subyacentes. Según lo estimado, hasta el 80% de los individuos con EP presenta signos compatibles con el trastorno depresivo mayor, aunque hasta el momento se desconoce la fisiopatología subyacente a dicho cuadro. Además, la comorbilidad con los trastornos conductuales del sueño REM aumenta el riesgo de depresión y la progresión motora, lo cual indica la asociación fisiopatológica entre ambos cuadros en pacientes con EP.

Los autores evaluaron los correlatos entre los trastornos conductuales del sueño REM y la afectación de la sustancia blanca en pacientes con EP, y hallaron una disminución de la conectividad en diferentes regiones cerebrales. Además, propusieron que la asociación entre los trastornos conductuales del sueño REM y la depresión en pacientes con EP prematura puede ser útil para detectar la presencia de alfa sinucleinopatía asociada con la EP. En consecuencia, los correlatos de la depresión a nivel de la sustancia blanca en pacientes con EP y trastornos conductuales del sueño REM pueden ser de interés para detectar el cuadro preclínico.

La conectometría mediante difusión por resonancia magnética (RMN) puede ser superior, en comparación con las imágenes con tensor de difusión. La conectometría evalúa las diferencias de los patrones de conectividad entre grupos de un modo más apropiado, en comparación con otras técnicas diagnósticas. En el presente estudio, los autores compararon dos grupos de pacientes con EP en comorbilidad con trastornos conductuales del sueño REM, en presencia o ausencia de depresión, mediante un análisis de conectometría con difusión por RMN.

Participaron pacientes incluidos en la *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI). La presencia de EP fue confirmada de acuerdo con los criterios elaborados por la *Movement Disorder Society*. La difusión por RMN

fue aplicada en 14 pacientes con síntomas depresivos (EPd) y en 18 pacientes sin síntomas depresivos (EPnd). Ambos grupos presentaban comorbilidad con trastornos conductuales del sueño REM en el momento del diagnóstico de la EP.

Los pacientes fueron evaluados mediante la *15-item Geriatric Depression Scale* (GDS-15) y el *REM Sleep Disorder Questionnaire* (RBDSQ). Según la información incluida en la base de datos de la PPMI, la obtención de un puntaje mayor o igual a 5 en dicho cuestionario indica la presencia de trastornos conductuales del sueño REM. En el presente estudio, los trastornos conductuales del sueño REM tuvieron lugar en ambos grupos. La aplicación de la escala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) indicó la presencia de deterioro cognitivo leve en un paciente incluido en el grupo EPd y en dos sujetos incluidos en el grupo EPnd. La aplicación de la escala de clasificación de Hoehn and Yahr (H&Y) indicó que los integrantes de ambos grupos presentaban un compromiso motor bilateral mínimo.

El presente estudio fue realizado mediante el uso de los datos incluidos en la PPMI. La obtención de datos mediante difusión por RMN fue seguida por la realización de un análisis de conectometría. El objetivo fue investigar el estado de las fibras incluidas en la sustancia blanca y las diferencias al respecto entre ambos grupos. La reconstrucción de la información tuvo lugar mediante *Q-Space diffeomorphic reconstruction* (QSDR) y brindó un perfil de conectividad denominado "conectoma local". Los autores compararon los resultados entre los pacientes con EP y trastornos conductuales del sueño REM, en presencia o ausencia de depresión, según covariables como la edad y el sexo.

Los grupos de pacientes no difirieron significativamente en términos de edad y sexo. Más allá de la depresión, no se observaron diferencias ante la aplicación de la escala de clasificación de H&Y, la evaluación de los trastornos conductuales del sueño REM y la aplicación de la escala MoCA. El análisis llevado a cabo indicó una disminución significativa de la conectividad en pacientes con EP y síntomas depresivos, en comparación con lo observado en ausencia de depresión. Los grupos difirieron significativamente al respecto en las regiones del triángulo bilateral, el fascículo longitudinal inferior izquierdo, el tracto corticoespinal derecho, el cíngulo derecho, la rodilla del cuerpo caloso y el pedúnculo cerebelar medio.

Los resultados obtenidos permiten indicar que la comorbilidad entre la EP de inicio reciente, los trastornos conductuales del sueño REM y los síntomas depresivos se asocia con disminución de la conectividad en diferentes regiones cerebrales. En general, la depresión se vincula con aumento de la latencia de iniciación del sueño REM y con incremento de su duración. La desregulación del sueño REM en pacientes con depresión se vincularía con la actividad de regiones de actividad acentuada ubicadas en la formación reticular, las áreas paralímbicas y la corteza ejecutiva.

La depresión aumenta el riesgo de neurodegeneración en pacientes con trastornos conductuales del sueño

REM, en tanto que la gravedad de los síntomas depresivos aumenta en sujetos con EP en comorbilidad con trastornos conductuales del sueño REM. Según algunos autores, existe una disminución de la actividad dopaminérgica presináptica en pacientes con depresión mayor en comorbilidad con los trastornos conductuales del sueño REM. Esto podría indicar el inicio de un proceso neurodegenerativo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio y en trabajos anteriores indican la existencia de características fisiopatológicas en común entre los trastornos conductuales del sueño REM y la depresión en pacientes con EP. En este sentido, se destaca la activación del sistema límbico, un circuito implicado en la modulación de las funciones ejecutivas y emocionales, durante el sueño REM. Es posible que las neuritas de Lewy asociadas con el inicio de la EP comprometan estructuras límbicas antes de la diseminación de la enfermedad hacia otras regiones cerebrales. La corteza cingulada forma parte del sistema límbico y se encuentra implicada en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo y en la desregulación del sueño REM en pacientes con depresión. Asimismo, la afectación de la corteza cingulada se observa en individuos con EPd. Es posible que la afectación de la región cingulada genere trastornos cognitivos, apatía, demencia y del control de los impulsos en pacientes con EP. En un estudio reciente se confirmó la disminución de la conectividad en regiones cerebrales amplias, que incluyen al núcleo caudado en pacientes con depresión.

Los autores del presente estudio informaron la asociación entre el cíngulo y la fisiopatología de la EP. Las variables difusométricas relacionadas con dicha región se correlacionaron con el nivel de biomarcadores plasmáticos de EP como la apolipoproteína A1. Los cambios de la región del cíngulo anterior y el cíngulo posterior también se correlacionaron con la sintomatología depresiva observada en pacientes con EP y trastornos conductuales del sueño REM. Asimismo, los resultados obtenidos en el presente estudio indicaron una disminución de la conectividad a nivel del triángulo y el fascículo longitudinal inferior en pacientes con EPd, en comparación con lo observado en el grupo de EPnd. La afectación del triángulo cerebral está implicada en los trastornos de la memoria a corto plazo y del funcionamiento cognitivo, en tanto que la afectación del fascículo longitudinal inferior se encuentra implicada en los trastornos del procesamiento semántico y de las funciones integrativas de las cortezas frontal y occipital. Ambas estructuras se asocian, a su vez, con la función cognitiva y la depresión en pacientes con EP. Estos hallazgos indican la importancia del cíngulo y el triángulo cerebral como marcadores prodrómicos de la EP.

Se debe tener en cuenta la ausencia de estudios de seguimiento que permitan indicar la utilidad de la evaluación de la sustancia blanca para el diagnóstico de la depresión en pacientes con EP que manifiestan trastornos del sueño REM.

## Contacto directo

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 3 (2018) 25

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

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

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

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

..... Firma ..... Aclaración .....

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

### con autores distinguidos

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

| TD N° | Título  | Dirección  |
|-------|---|--|
| A     | Eficacia antidepressiva de la quetiapina  | <ul style="list-style-type: none"><li>● Dra. C. Rovera. Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia</li></ul>                                |
| 1     | Uso de N-Acetilcisteína para el Tratamiento...                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>● Dr. Nocito Echevarría. Universidade Federal do São Paulo, San Pablo, Brasil</li></ul>                                  |
| 2     | Efecto Terapéutico de la Terapia Adyuvante...                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>● Dr. Sepehrmanesh, Dra. M. Heidary. Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Irán</li></ul>                       |
| 3     | Utilidad Clínica de la Detección Sistemática...                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>● Dr. Marwitz. Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canadá</li></ul>                     |
| 4     | Eficacia de la Vilazodona en Pacientes...   | <ul style="list-style-type: none"><li>● Dr. S. Kornstein. Virginia Commonwealth University, 23298-0319, Richmond, Virginia, EE.UU.</li></ul>                   |
| 5     | Importancia de la Evaluación del Riesgo...  | <ul style="list-style-type: none"><li>● Dra. Bornheimer. Brown School, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, EE.UU.</li></ul>                     |
| 6     | La Lurasidona no afectaría la Función Sexual  | <ul style="list-style-type: none"><li>● Dra. Clayton. Department of Psychiatry, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, EE.UU.</li></ul>            |
| 7     | Patrones Microestructurales Asociados con la Afectación del Sueño y la Depresión... | <ul style="list-style-type: none"><li>● Dr. Ghazi Sherbal. Students' Scientific Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran</li></ul> |



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 3 (2018) 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     | Señale la opción correcta sobre el uso de N-acetilcisteína en pacientes con adicción a la cocaína:   | A) Es más útil en individuos que aún no lograron la abstinencia.<br>B) No es apropiada para evitar las recaídas.<br>C) Su utilidad se observa en individuos que ya lograron la abstinencia.<br>D) No es de utilidad en ningún caso.<br>E) Empeora el cuadro clínico. |
| 2     | ¿Cuáles son los efectos del agregado de N-acetilcisteína (NAC) en dosis de 1200 mg por día al tratamiento antipsicótico de base, en pacientes con esquizofrenia? | A) La NAC mejora los síntomas positivos.<br>B) La NAC mejora los síntomas negativos.<br>C) La NAC mejora la psicopatología general.<br>D) La NAC mejora el desempeño cognitivo.<br>E) Todos ellos.   |
| 3     | Señale la opción correcta sobre los trastornos de ansiedad en niños con trastornos por tics crónicos:  | A) Resulta adecuada su detección sistemática.<br>B) El índice de comorbilidad entre la ansiedad y los tics es elevado.<br>C) La ansiedad se asocia con la gravedad de los tics.<br>D) A, B y C son correctas.<br>E) Ninguna es correcta.                             |

## Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta  | Fundamento  | Opción |
|-------|--|---|--------|
| 1     | Su utilidad se observa en individuos que ya lograron la abstinencia. | La N-acetilcisteína sería más apropiada para evitar las recaídas en individuos con dependencia de cocaína que ya lograron la abstinencia.   | C      |
| 2     | Todos ellos.   | En un estudio reciente se observaron todos estos beneficios. La mejora de los síntomas negativos y de la disfunción cognitiva es de particular relevancia clínica, ya que ambas anomalías predicen fuertemente la evolución adversa social de estos enfermos. | E      |
| 3     | A, B y C son correctas.  | La detección sistemática de los trastornos de ansiedad resulta adecuada en niños con trastornos por tics crónicos ya que existe un índice de comorbilidad elevado y una asociación entre la ansiedad y la gravedad de los tics.                               | D      |