

Colección

Trabajos Distinguidos

Salud Mental

Serie

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

Volumen 12, Número 3, febrero 2010

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

Artículos distinguidos

A - Protocolo de Estudio del Retraso Mental de Origen Genético
Irene Madrigal Bajo, SIIC.....4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Estudios de Resonancia Magnética Nuclear en el Trastorno Bipolar y la Esquizofrenia: Metanálisis
Arnone D, Cavanagh J, McIntosh A y colaboradores
British Journal of Psychiatry
195(3):194-201, Sep 2009.....8

2 - ¿Son Eficaces los Inhibidores de la Colinesterasa para el Tratamiento de los Síntomas Conductuales y Psicológicos Asociados con la Enfermedad de Alzheimer? Revisión Sistemática de Estudios Controlados con Placebo Aleatorizados sobre Donepecilo, Rivastigmina y Galantamina
Rodda J, Morgan S, Walker S
International Psychogeriatrics
21(5):813-824, Oct 2009.....9

3 - Eficacia de los Antipsicóticos sobre la Respuesta y Remisión en el Primer Episodio de Esquizofrenia y en el Trastorno Esquizofreniforme: Estudio Clínico Aleatorizado y Abierto (EUFEST)
Boter H, Peuskens J, Kahn R y col.
Schizophrenia Research
115(2-3):97-103, Dic 2009.....11

4 - La Combinación Olanzapina-Divalproato en Comparación con la Monoterapia con Divalproato para el Tratamiento de Episodios Bipolares Mixtos: Estudio a Doble Ciego Controlado con Placebo
Houston J, Tohen M, Ketter T y col.
Journal of Clinical Psychiatry
70(11):1540-1547, 2009.....12

5 - Estudio Aleatorizado a Doble Ciego sobre la Continuación del Tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad después de un Año
Buitelaar J, Michelson D, Biederman J y col.
Biological Psychiatry
61(5):694-699, Mar 2007.....14

6 - Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, Densidad Mineral Ósea y Riesgo de Fracturas: Revisión
Schwan S, Hallberg P
European Neuropsychopharmacology
19(10):683-692, Oct 2009.....16

7 - Duloxetina para el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor Recurrente en Ancianos: Resultados Terapéuticos en Pacientes con Artritis Comórbida
Wohrlich M, Sullivan M, Raskin J y col.
Psychosomatics
50(4):402-412, Jul 2009.....18

Novedades seleccionadas

8 - Los Trastornos Límite y Antisocial de la Personalidad son Subdiagnosticados
Kendall T, Pilling S, Taylor C y col.
BMJ
338(7689):93-93, Ene 2009.....20

9 - La Clozapina y la Olanzapina Activan los Sistemas de Citoquinas
Kluge M, Schuld A, Pollmächer T y col.
Psychoneuroendocrinology
34(1):118-128, Ene 2009.....21

10 - Utilidad de la Duloxetina para Mejorar el Nivel de Energía y Vitalidad de los Pacientes Depresivos
Myers Oakes T, Meyers A, Marangell L y col.
Póster presentado en ECNP; Estambul, Turquía; Septiembre 12-16, 2009.....22

Más Novedades Seleccionadas.....24-28

Contacto Directo.....29

Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Bioquímica	A
Diagnóstico por Imágenes	1
Diagnóstico por Laboratorio	A
Endocrinología y Metabolismo	9, 13
Farmacología	2-7, 9-11
Genética Humana	A
Geriatría	2, 7
Inmunología	9
Medicina Familiar	A
Medicina Farmacéutica	2-5, 7, 9-11
Medicina Interna	2, 6, 7
Medicina Legal	8
Neuroendocrinología	13
Neurología	A, 1, 2, 12
Ortopedia y Traumatología	6
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	6
Pediatría	A
Psiquiatría Clínica de Adultos	8, 13
Reumatología	7
Salud Mental	A, 13
Toxicología	12





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouini, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Silvia Jovtis †, Miguel A. Largaía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu †, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentínuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Impreso en Neuhaus S.A. Colombres 1065, Bs. As. Argentina.


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Salud Mental

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Honoraria
Amelia Musacchio de Zan

Dirección Científica
Alberto Monchablón Espinoza

Coordinación Científica
Daniela Bordalejo

Comité de Expertos

(en actualización)

Eliás Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, Helena Calil, José Eduardo Carreño Rendueles, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Eduardo Cuenca Fernández, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, Jorge García Badaracco, José Giner, Leonardo Goijman, Isaac Guz, Teresinha Fatima Hassan, Deitos, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Andrea Márquez López Mato, Miguel Márquez, Miguel Angel Materazzi, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alberto Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva, Jaime Smolovich, Carol Sonnenreich, Manuel Suárez Richards, Rafael Torres, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik.

Fuentes Científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina
Acta Psychiatrica 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
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo
Trends in Neurosciences (TINS)
World Psychiatry

Artículos distinguidos

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Protocolo de Estudio del Retraso Mental de Origen Genético



Irene Madrigal Bajo, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Doctora en Biología, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Barcelona, España

Otro trabajo de su autoría: Rodríguez-Revenga L, Madrigal I, Alegret M, Santos M, Milà M. Evidence of depressive symptoms in fragile-X syndrome premenstrual females. *Psychiatr Genet* 18(18):153-155, 2008.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat053/09515012a.htm



+ Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

The study of the molecular basis of mental retardation is one of the most complex fields in human genetics due to its clinical and molecular heterogeneity. In fact, it is estimated that around 50% of the affected individuals remain undiagnosed. The aim of this work is to provide an updated view of recent methodologies developed to reach a molecular diagnosis of this condition. The first step is evaluating the patient with a thorough clinical examination and data on personal and family background. All suspected diagnosis of a known syndrome that involves mental retardation must be confirmed in the laboratory with the appropriate technique. In cases of mental retardation of unknown etiology, three tests must be conducted: karyotype, molecular study of the CGG expansion in the FMR1 gene and the study of subtelomeric regions. Until now, it was difficult to go further but the recent emergence of new and more sensitive and high throughput technologies as the MLPA or aCGH (molecular karyotype) is allowing the detection of new cryptic unbalanced rearrangements responsible for mental retardation.

El retraso mental (RM) se define como una incapacidad en el desarrollo de las habilidades cognitivas y en la adquisición de un nivel de inteligencia que sería el apropiado para un determinado grupo de edad. En la población general la incidencia del RM está estimada entre un 1%-3%.¹ A pesar del gran número de estudios que existen, más de un 50% de los casos tienen una etiología desconocida. Se sabe que alrededor de un 15% están causados por factores ambientales tales como la malnutrición durante el embarazo, infecciones, asfisia neonatal o el síndrome alcohólico fetal, mientras que un 30% de los casos son de origen genético².

Participaron en la investigación: Laia Rodríguez-Revenga Bodi, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Montserrat Milà Recasens, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

Patrocinio: Este trabajo ha sido financiado por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII y la Fundación Ramón Areces (V-2006-FRARECES-O).

Resumen

El estudio del retraso mental de origen genético es uno de los campos más complejos en genética humana debido a que presenta una heterogeneidad muy elevada, con una gran complejidad de las bases genéticas y factores ambientales que influyen sobre éstas. En estos momentos, casi la mitad de los casos de retraso mental de origen genético quedan sin un diagnóstico. El objetivo de este trabajo es aportar una visión actualizada de las recientes metodologías desarrolladas para alcanzar un diagnóstico molecular de retraso mental de origen genético para poder dar asesoramiento genético y ofrecer un diagnóstico prenatal. El primer paso es la evaluación del paciente con una exploración clínica minuciosa y la obtención de datos sobre antecedentes personales y familiares. Cuando exista una sospecha diagnóstica de un síndrome clínico reconocible que cursa con retraso mental, ésta deberá ser confirmada en el laboratorio con la técnica correspondiente. Ante casos de retraso mental en los que no existe sospecha clínica para ningún síndrome determinado se realizarán tres pruebas de forma rutinaria: cariotipo, estudio molecular de la expansión CGG del gen *FMR1* y estudio de las regiones subteloméricas. Hasta hace poco era difícil avanzar más, pero la reciente aparición de nuevas tecnologías de alto rendimiento cada vez más sensibles y con mayor capacidad de análisis como el MLPA o el aCGH (cariotipo molecular) está permitiendo la detección de nuevos reordenamientos crípticos desequilibrados responsables de retraso mental.

Este último grupo engloba las anomalías cromosómicas, los reordenamientos crípticos, los factores monogénicos y los multifactoriales. El estudio del RM de origen genético es uno de los campos más complejos en genética humana, debido a que presenta una elevada heterogeneidad genética. Si introducimos el término RM en la base de datos OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) nos proporciona más de mil entradas, motivo por el cual existe un escaso número de individuos con la misma etiología no sólo por la gran complejidad de las bases genéticas, sino también por las distintas causas ambientales que influyen sobre éstas.

Podemos considerar dos categorías de RM hereditario: el RM sindrómico, que tiene lugar con penetrancia y expresividad variables como característica fenotípica de numerosos síndromes hereditarios, y el RM no sindrómico, en el que el RM se presenta de forma aislada sin ninguna otra característica distintiva. Hasta ahora, la mayoría de las mutaciones identificadas en genes responsables de RM eran

mutaciones no sinónimas y deleciones, posiblemente debido a la falta de técnicas lo suficientemente eficaces para la detección de otro tipo de reordenamientos. Diversos estudios ya han demostrado que los reordenamientos crípticos desequilibrados son una causa importante de RM, con una incidencia del 10%-20%.³⁻⁵ Entre las alteraciones más comunes encontramos los reordenamientos subteloméricos, responsables de 5%-10% de RM,^{6,8} o las deleciones submicroscópicas intersticiales, que dan lugar a síndromes microdelecionales o a síndromes de genes contiguos, o a ambos, como el síndrome de William-Beuren.⁹

Recientemente se han desarrollado nuevas tecnologías que permiten la detección de este tipo de alteraciones y que deben ser incluidas en los protocolos de estudio del RM. En 2006, Milà y col. propusieron un protocolo de estudio de RM que permitiera alcanzar el mayor número de diagnósticos posibles y poder así dar asesoramiento genético y ofrecer un diagnóstico prenatal para futuras generaciones.¹⁰ El objetivo de este trabajo es proporcionar una actualización de las recientes metodologías disponibles para el diagnóstico molecular del RM.

Diagnóstico genético del RM

El primer paso para el diagnóstico del RM es una exploración clínica minuciosa enfocada en la detección de anomalías mayores y menores y la obtención de datos sobre antecedentes personales y familiares. En función de los datos clínicos obtenidos, el protocolo de estudio dependerá de si existe sospecha diagnóstica clara de un síndrome que curse con RM o si por el contrario nos encontramos frente a un caso de RM inespecífico (Figura 1).

Ante la sospecha clínica de una condición síndrómica para la que se dispone de una prueba de laboratorio determinada, como una anomalía cromosómica, un síndrome microdelecional o mutaciones en un gen conocido, se realizará un estudio dirigido que permitirá llegar a un diagnóstico molecular y confirmar la sospecha clínica inicial. En los casos en los que se sospecha un síndrome microdelecional o un cromosoma marcador aplicaremos técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con diferentes sondas: centroméricas, pintado cromosómico, específicas para *locus*, etc. Cuando se sospeche un síndrome que pueda estar causado por genes sometidos a *imprinting* deberemos realizar estudios mediante técnicas de biología molecular con enzimas sensibles a la metilación (que nos permitirá conocer qué genes están activos o inactivos) o estudios de disomía uniparental con marcadores microsatélites distribuidos a lo largo del cromosoma implicado. Por último, en los casos en que se sospeche un síndrome monogénico causado por mutaciones en un gen conocido, procederemos al estudio mutacional del gen correspondiente, como por ejemplo síndrome de Rett (gen *MECP2*), síndrome de Coffin-Lowry (*RSK2*), etc. Para ello se pueden emplear las diferentes técnicas de búsqueda de mutaciones de las que disponemos actualmente como *single strand conformation polymorphism* (SSCP), *denaturing gradient gel electrophoresis* (DGGE), *denaturing high performance*

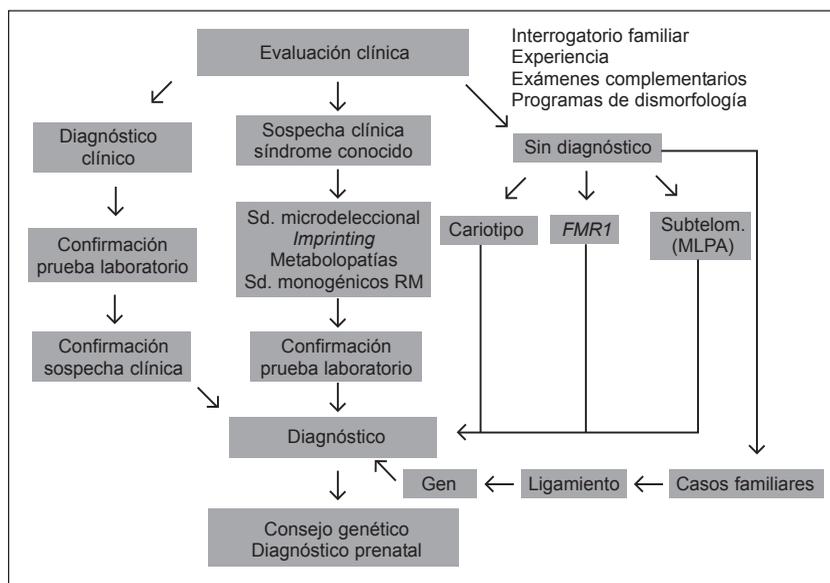


Figura 1. Protocolo de estudio del retraso mental de origen genético

liquid chromatography (DHPLC) o secuenciación directa de todo el gen.

En el caso de que la evaluación clínica no conduzca a un diagnóstico, el primer paso es realizar un cariotipo para descartar anomalías cromosómicas numéricas, estructurales o de ambos tipos, superiores a 5 Mb. Las cromosopatías constituyen un porcentaje muy elevado de las causas de RM síndrómico (cerca de un 20%), mientras que en los casos de RM no síndrómico prácticamente no hay cromosopatías detectables mediante citogenética convencional. Si el cariotipo no revela ninguna anomalía, el segundo paso es el estudio molecular de la expansión CGG del gen *FMR1*, responsable del síndrome X frágil (SFX). El estudio del SFX se realiza fundamentalmente debido a su elevada relación costo-beneficio ya que es responsable de un tercio de los varones con RM. Por último también se realizará el estudio de regiones subteloméricas ya que 6%-10% de los RM son debidos a pequeñas pérdidas o ganancias de estas regiones.^{6,8} Si los resultados son negativos y nos encontramos ante un caso de RM familiar con una estructura adecuada, existe la posibilidad de realizar un estudio de ligamiento. En cuanto a los casos esporádicos, hasta hace relativamente poco tiempo de forma rutinaria no disponíamos de técnicas que permitieran profundizar más en el estudio de pacientes afectados de RM, ya que debido a su alto coste de tiempo y dinero, éstas estaban limitadas a proyectos de investigación. Actualmente, la aparición de nuevas tecnologías de alto rendimiento cada vez más sensibles y con mayor capacidad de análisis como la *multiplex ligation probe amplification* (MLPA) o los *arrays* de CGH (aCGH) está permitiendo la detección de nuevos reordenamientos responsables de RM.¹¹⁻¹³

Nuevas técnicas de estudio del RM

Desde el descubrimiento de las bandas G en los años 70, el análisis del cariotipo ha sido la principal herramienta para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas en RM, tanto de aneuploidías totales o parciales como de reordenamientos (traslocaciones, microduplicaciones y microdeleciones). La citogenética convencional tiene una resolución de 6-10 Mb, por lo que la identificación de alteraciones submicroscópicas requiere técnicas más sensibles. En una primera etapa,

técnicas de citogenética molecular como la CGH y la FISH permitieron dar un paso hacia delante en el conocimiento de la etiología del RM de base genética. Sin embargo éstos no resultan adecuados para realizar cribajes de rutina, ya que son muy laboriosos y son pocos los *loci* que se pueden estudiar en un solo experimento. Otra estrategia ampliamente utilizada para la identificación de mutaciones responsables de RM es la realización de cribajes de poblaciones de pacientes afectados de RM mediante el estudio molecular de genes responsables de esta patología; sin embargo estos cribajes, que se basan en la realización de estudios por SSCP, DGGE o DHPLC y posterior secuenciación de los fragmentos con migraciones anómalas, dan un resultado positivo sólo en 1% de los pacientes, en el mejor de los casos. Dos tecnologías que han mejorado significativamente el diagnóstico del RM de origen genético son la MLPA y los aCGH.

Multiplex ligation-dependent probe amplification

La técnica de MLPA se ha convertido en una valiosa herramienta para la detección de reordenamientos crípticos. Esta técnica se basa en la detección simultánea del número de copias de una secuencia diana mediante la hibridación genómica del ADN con una mezcla de sondas específicas.¹⁴ La MLPA es una tecnología accesible a cualquier laboratorio de biología molecular que disponga de una PCR y tenga acceso a un analizador de fragmentos o secuenciador. Actualmente se dispone de kits comerciales para descartar reordenamientos en las regiones subteloméricas y los principales síndromes microdelecionales. El gran número de estudios surgidos en los últimos años pone de manifiesto la eficiencia de esta tecnología para el análisis a gran escala de desequilibrios en pacientes con RM inespecífico, especialmente en las regiones subteloméricas y genes candidatos que mapean en el cromosoma X.¹⁵⁻¹⁸ En el campo del RM ligado al cromosoma X, el MLPA se ha convertido en una técnica eficaz para la detección de reordenamientos crípticos en este cromosoma, con una tasa de detección de este tipo de reordenamientos del 6%,¹⁹ sólo algo inferior a la obtenida mediante aCGH.¹³

Aunque el MLPA no detecta reordenamientos equilibrados ni alteraciones en aquellas regiones para las cuales no se han diseñado sondas, esta técnica resulta especialmente útil para el diagnóstico de portadores de deleciones o duplicaciones, ya que hasta ahora este tipo de alteraciones requerían otras tecnologías más costosas como la FISH o la CGH. Por otro lado, el diseño de sondas de MLPA específicas para *locus* es relativamente sencillo, por lo que es posible diseñar estudios para la detección de ganancias o pérdidas de cualquier región cromosómica, lo que resulta especialmente útil tanto para la detección de portadoras como para la confirmación de resultados de aCGH (Figura 2).

Tecnología de microarrays: aCGH y SNP arrays

En la década del 90 la CGH se convirtió en una de las técnicas más empleadas para la detección de cambios en el número de copias de ADN a lo largo de todo el genoma. Inicialmente su utilización supuso una enorme ventaja frente a las técnicas de citogenética convencional, sin embargo pronto quedó limitada por su bajo poder de resolución, similar al de la citogenética de alta resolución (5 Mb-10 Mb). La aparición de los aCGH, con un mayor poder de resolución, ha permitido la detección de reordenamientos crípticos desequilibrados a lo largo de todo el genoma. El aCGH es una técnica que combina la tecnología de los *microarrays* con

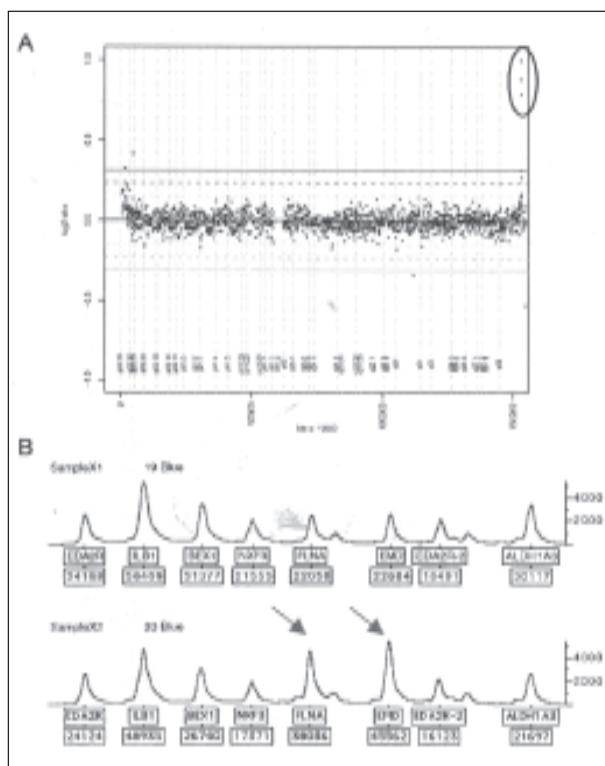


Figura 2. A. Resultados del aCGH específico del cromosoma X en un paciente portador de una duplicación en Xq28. En el interior del círculo se muestran los clones con *ratios* superiores a 0.2, valor a partir del cual se considera amplificación. B. Electroferograma de un MLPA diseñado específicamente para confirmar los resultados del aCGH del cromosoma X. Se puede observar que las sondas que mapean en la región Xq28 (señaladas con flechas) se encuentran amplificadas en el paciente (segunda fila) con respecto a la muestra control (primera fila).

la CGH, en la que la hibridación se realiza sobre secuencias de ADN conocidas fijadas en un soporte sólido, generalmente de cristal. En función del tipo de material que se fija en el soporte, disponemos de diferentes tipos de aCGH, como los *arrays* de BAC o los *arrays* de oligonucleótidos. Comparado con el cariotipo convencional, el aCGH proporciona una mayor resolución y permite delimitar las alteraciones detectadas en una secuencia genómica conocida. Su resolución está determinada por el tamaño y la densidad de secuencias fijadas en el soporte. Los *arrays tiling path* aportan una cobertura total de la región a estudiar. Esta tecnología permite además un diseño diferente para cada experimento, por lo que muchos laboratorios realizan estudios con aCGH de regiones genómicas seleccionadas. Cuando el *array* ofrece una cobertura parcial o total de todos los cromosomas, permite obtener un "cariotipo molecular". En el campo del RM es común el uso de *arrays* diseñados específicamente para la detección de síndromes microdelecionales o microduplicacionales conocidos²⁰⁻²² y la detección de reordenamientos subteloméricos,²³ tanto a nivel prenatal como posnatal.

En un estudio reciente, nuestro grupo diseñó y construyó un *tiling path array* del cromosoma X para poner de manifiesto reordenamientos crípticos en pacientes con RM ligado al cromosoma X, lo que permitió detectar desequilibrios clínicamente relevantes en 11.5% de los pacientes estudiados¹³ e identificar nuevos reordenamientos responsables de RM.^{24,25} La aplicación de los aCGH posibilita además la caracterización de síndromes microduplicacionales/microdelecionales conocidos,

gracias a lo cual podemos delimitar de forma precisa la región implicada y establecer una correlación fenotipo/genotipo. En 2007, Rodríguez-Revenga y col. presentaron la caracterización molecular de una deleción del locus *NDP* mediante aCGH en un paciente afectado por la enfermedad de Norrie que presentaba epilepsia mioclónica juvenil, característica clínica no informada en pacientes con este síndrome. El aCGH mostró una deleción de aproximadamente 1 Mb en Xp11.3, que afectaba los genes *NDP*, *MAOA*, *MAOB* y *EFHC2*.²⁶ Las mutaciones en el gen *EFHC2* se han relacionado recientemente con la epilepsia mioclónica,²⁷ por lo que pudimos concluir que este gen era el responsable directo de la epilepsia que mostraba el paciente. La caracterización precisa de este tipo de deleciones es de importancia clínica no sólo para el asesoramiento genético, especialmente en mujeres portadoras, sino también para el establecimiento temprano de un tratamiento.

Otro tipo de *microarrays* que se están implementando en los protocolos de estudio del RM son los SNP. Los SNP *arrays* permiten tanto la identificación de variaciones en el número de copia (microdeleciones y microduplicaciones) como la detección de disomías uniparentales. La desregulación de genes o regiones sometidos a *imprinting* es responsable de varios trastornos asociados a RM, del desarrollo o de ambos; síndromes tales como los de Prader-Willi, de Angelman, de Beckwith-Wiedemann o de Silver-Russell.²⁸

La aplicación de estas nuevas tecnologías en diferentes campos de la genética ha conducido al descubrimiento de las variaciones en número de copia (CNV). Las CNV son cambios numéricos submicroscópicos de fragmentos de ADN que varían en tamaño desde 1 kb a varias Mb.^{29,30} Estos cambios, detectados en la población general, incluyen deleciones, inserciones y duplicaciones y representan una de las principales fuentes de variación genómica, con cerca de

1 500 regiones variables descritas, abarcando aproximadamente el 12% del genoma y miles de genes.³¹ Es preciso, por lo tanto, tener en cuenta toda esta información para interpretar los resultados obtenidos con los *microarrays*, para poder discriminar qué reordenamientos pueden estar implicados en la patología del RM y qué reordenamientos son simplemente cambios “benignos” sin implicación clínica alguna.³² Si nos remitimos a los resultados obtenidos en nuestro estudio, aproximadamente el 76% de las CNV detectadas en el cromosoma X corresponden a estas CNV “benignas” que aparentemente confieren leves o ninguna consecuencia fenotípica.¹³

El uso de *microarrays* de resolución cada vez mayor está aumentando las tasas de detección de desequilibrios cromosómicos en pacientes con RM o anomalías congénitas.^{5,33} Además del diagnóstico de pacientes sin anomalías cromosómicas visibles, los *microarrays* pueden ser de gran utilidad para desenmascarar desequilibrios submicroscópicos en pacientes con desequilibrios cromosómicos visibles. En particular, traslocaciones aparentemente equilibradas en pacientes que presentan un fenotipo anómalo pueden enmascarar deleciones tanto en los puntos de rotura como en otros puntos del genoma.^{34,35}

Tanto los aCGH como los SNP *arrays* parecen estar ya preparados para su introducción en las pruebas de rutina, aunque ahora el desafío principal reside en la correcta interpretación clínica de las CNV detectadas mediante estas tecnologías y en el abaratamiento de costos para que sea accesible a todos los laboratorios de diagnóstico. En general, esta limitación puede ser en parte superada gracias al diseño de *microarrays* específicos que permitan estudiar sólo aquellas regiones del genoma que nos interesan, disminuyendo de esta forma los costos y facilitando la interpretación de los resultados.^{36,37}

La autora no manifiesta “conflictos de interés”.

Recepción: 2/9/2008 - Aprobación: 1/4/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

Bibliografía

- Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:117-34, 2002.
- Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2:669-80, 2001.
- Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L y col. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 41:241-8, 2004.
- Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid BM, Nordenskjöld M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet* 42:699-705, 2005.
- Friedman JM, Baross A, Delaney AD y col. Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet* 79:500-13, 2006.
- Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, Mc Dermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 9:132-40, 1995.
- De Vries BB, Van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K y col. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. *Am J Hum Genet* 61:660-7, 1997.
- Rodríguez-Revenga L, Badenas C, Sánchez A y col. Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clin Genet* 65:17-23, 2004.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D y col. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 5:11-6, 1993.
- Milà-Racassens M, Rodríguez-Revenga Bodi L, Madrigal-Bajo I. Diagnosis of genetic mental retardation. Protocol of study. *Rev Neurol* 42(Suppl.1):S103-7, 2006.
- Bauters M, Van Esch H, Marynen P, Froyen G. X chromosome array-CGH for the identification of novel X-linked mental retardation genes. *Eur J Med Genet* 48:263-75, 2005.
- Lugtenberg D, De Brouwer AP, Kleefstra y col. Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J Med Genet* 43:362-70, 2006.
- Madrigal I, Rodríguez-Revenga L, Armengol y col. X-chromosome tiling path array detection of copy number variants in patients with chromosome X-linked mental retardation. *BMC Genomics* 8:443, 2007.
- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 30:e57, 2002.
- Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MH, Merx GF, Knoers NV, Kets M, y col. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet* 41:892-9, 2004.
- Ravn K, Nielsen JB, Skjeldal OH, Kerr A, Hulten M, Schwartz M. Large genomic rearrangements in MECP2. *Hum Mutat* 25:324, 2005.
- Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat* 25:513-24, 2005.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Estudios de Resonancia Magnética Nuclear en el Trastorno Bipolar y la Esquizofrenia: Metanálisis

Arnone D, Cavanagh J, McIntosh A y colaboradores

University of Manchester, Manchester; University of Glasgow, Glasgow; University of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido

[Magnetic Resonance Imaging Studies in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Meta-Analysis]

British Journal of Psychiatry 195(3):194-201, Sep 2009

El trastorno bipolar se asocia con hallazgos particulares como la disminución del volumen cerebral global y prefrontal, entre otros, que difieren de lo observado en pacientes esquizofrénicos.

Aún no se conocen con exactitud las estructuras cerebrales involucradas en la patogenia de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. De acuerdo con lo informado en diferentes estudios, los sujetos esquizofrénicos presentan una disminución del volumen del tálamo, del cuerpo caloso, de la corteza cingulada anterior y del hipocampo. En cambio, en pacientes con trastorno bipolar se observó una dilatación ventricular leve e hiperintensidades de la sustancia blanca.

En el presente metanálisis se evaluaron los hallazgos obtenidos en estudios efectuados mediante resonancia magnética nuclear (RMN) en los que se compararon pacientes esquizofrénicos, bipolares e individuos sanos. El objetivo fue identificar diferencias anatómicas y cuantificar la heterogeneidad entre los estudios para evaluar la influencia de las variables clínicas y metodológicas sobre los resultados obtenidos.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de información en bases de datos como EMBASE, *The Cochrane Library* y PsycINFO. Sólo se incluyeron estudios con información original en los que se compararon pacientes esquizofrénicos, bipolares y controles sanos. Los estudios debían incluir información sobre el volumen de las regiones cerebrales de interés medido en unidades SI. Se prestó especial atención a los criterios diagnósticos, los parámetros de evaluación volumétrica, la cantidad de participantes incluida en cada investigación y las posibles variables de confusión.

Resultados

Se incluyeron 72 estudios publicados entre 1990 y 2008. En 65 de ellos se compararon sujetos bipolares con controles sanos y en 18 de estos trabajos se incluyó una comparación adicional frente a pacientes esquizofrénicos. En algunos estudios se incluyeron grupos de comparación de pacientes con trastorno esquizoafectivo y sólo 2 trabajos fueron efectuados para comparar sujetos bipolares con pacientes esquizofrénicos de manera exclusiva.

Los criterios diagnósticos incluidos en los estudios fueron similares. El total de pacientes bipolares, esquizofrénicos, con trastorno esquizoafectivo o con depresión unipolar y de

individuos sanos evaluados en todos los estudios fue 1 823, 670, 29, 106 y 1 940, respectivamente. En la mayoría de las investigaciones se incluyeron pacientes de ambos sexos. No obstante, no se contó con información suficiente sobre la evaluación de los resultados según el sexo de los participantes. La edad de los pacientes varió entre 10.6 y 58.8 años.

Los sujetos bipolares presentaron menor volumen cerebral y aumento del volumen de los ventrículos izquierdo y derecho en comparación con los individuos sanos. Las diferencias entre ambos grupos fueron significativas. Sin embargo, la diferencia más acentuada correspondió al análisis del volumen ventricular izquierdo. También se observó un aumento significativo del volumen del globo pálido en los pacientes bipolares al compararlos con los controles sanos, aunque este hallazgo tuvo un elevado nivel de heterogeneidad y estuvo influenciado por diferentes sesgos. En comparación con los pacientes con esquizofrenia, los sujetos bipolares presentaron un aumento del volumen de la amígdala derecha. Asimismo, se observó un tamaño bilateral menor de los ventrículos laterales en los pacientes bipolares en comparación con los individuos esquizofrénicos.

La comparación del volumen de determinadas regiones cerebrales entre los pacientes bipolares y los individuos sanos arrojó resultados heterogéneos. La magnitud de efecto relacionada con el volumen total de la sustancia gris se correlacionó con la duración de la enfermedad y con el empleo de antipsicóticos. Este hallazgo permite sugerir que las diferencias entre los pacientes bipolares y los sujetos sanos son mayores ante una enfermedad más larga y con el empleo de antipsicóticos, variables que coinciden con la presencia de cuadros clínicos más graves.

Las diferencias del volumen amigdalino aumentaron con el empleo de estabilizadores del estado de ánimo y disminuyeron al aumentar el año de publicación de los estudios. Respecto de la amígdala izquierda se observó un incremento del volumen a medida que aumentó la duración de la enfermedad. En cambio, el volumen de la amígdala derecha disminuyó ante el uso de antipsicóticos y antidepresivos. Las diferencias entre los pacientes bipolares y los individuos sanos en cuanto al volumen del hipocampo se incrementaron a medida que aumentó la edad de inicio de la enfermedad. Además, el tálamo fue más pequeño en pacientes bipolares evaluados en estudios más recientes. El volumen hipofisario se asoció de manera negativa con el porcentaje de participantes de sexo masculino y las diferencias del volumen de los lóbulos temporales se correlacionaron positivamente con la edad, la duración de la enfermedad y el empleo de estabilizadores del estado de ánimo.

Al comparar a los pacientes bipolares con los sujetos esquizofrénicos se observó una asociación positiva entre el volumen cerebral total y la proporción de participantes de sexo masculino. El volumen de la amígdala izquierda se relacionó en forma positiva con la cantidad de pacientes eutímicos al igual que las diferencias de volumen del hipocampo. Estas últimas también se relacionaron positivamente con la edad.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes bipolares presentan una disminución del volumen cerebral total y de los lóbulos prefrontales y un aumento del volumen del globo pálido y de los ventrículos laterales en comparación con los individuos sanos. Asimismo, los pacientes esquizofrénicos presentan una dilatación ventricular aun mayor y una disminución del volumen amigdalino.

Los hallazgos coinciden con lo informado en un estudio realizado en pacientes con trastornos del estado de ánimo. No obstante, no coinciden con los resultados de otras investigaciones. Esto se debería a la inclusión de una cantidad limitada de pacientes. Debe considerarse que los resultados se obtuvieron en ausencia de un sesgo de publicación sin que se registrara una heterogeneidad significativa.

La dilatación ventricular observada en los pacientes esquizofrénicos fue superior en comparación con la dilatación asociada al trastorno bipolar. No obstante, ambos grupos presentaron este hallazgo. Es posible que esta coincidencia guarde relación con procesos fisiopatológicos similares pero de intensidad mayor en caso de esquizofrenia o con procesos diferentes con un efecto final común: el aumento del volumen ventricular. El volumen amigdalino no difirió significativamente entre los pacientes bipolares y los sujetos sanos. En cambio, los pacientes esquizofrénicos presentaron una disminución significativa de este volumen. La información disponible sobre los cambios del volumen amigdalino en caso de bipolaridad es heterogénea. No puede descartarse la influencia de factores adicionales no considerados en los estudios. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en trabajos anteriores acerca del cambio del volumen amigdalino en pacientes esquizofrénicos.

Otros autores hallaron que los ganglios basales se encuentran involucrados en la fisiopatología del trastorno bipolar. También se informó una asociación entre la gravedad de la depresión y la disminución de la actividad del globo pálido externo derecho. Esto coincide con el aumento del volumen del globo pálido observado en el presente estudio. Este aumento se relacionó con el tratamiento antipsicótico. La dilatación de los ventrículos laterales observada en los pacientes bipolares en comparación con los sujetos sanos coincide con lo informado en trabajos previos. En cambio, el volumen ventricular de los pacientes bipolares fue inferior en comparación con lo observado en los sujetos esquizofrénicos. La información disponible no permitió valorar las diferencias volumétricas relacionadas con el tercer ventrículo o el hipocampo. Tanto los estabilizadores del estado de ánimo como los antipsicóticos y los antidepresivos influyeron sobre los hallazgos.

Debe considerarse que las características demográficas y clínicas de los pacientes pueden haber influenciado los resultados obtenidos. Asimismo, la estrategia metanalítica aplicada presenta limitaciones para la detección de diferencias pequeñas entre las variables. Esto favorecería la obtención de resultados heterogéneos. La ausencia de estudios longitudinales es otra limitación a considerar a la hora de evaluar los resultados. Sería de utilidad contar con estudios longitudinales que incluyan información sobre variables clínicas. No puede descartarse un sesgo de publicación de resultados positivos, aunque el análisis realizado en el presente estudio indicó un sesgo limitado de publicación.

Conclusión

El trastorno bipolar se asocia con la disminución del volumen cerebral global y prefrontal y con la dilatación de los ventrículos laterales y el aumento del volumen del globo pálido en comparación con lo observado en individuos sanos.

En cambio, comparados con los pacientes esquizofrénicos, los sujetos bipolares presentaron una disminución del volumen de la amígdala derecha y de los ventrículos laterales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108406

2 - ¿Son Eficaces los Inhibidores de la Colinesterasa para el Tratamiento de los Síntomas Conductuales y Psicológicos Asociados con la Enfermedad de Alzheimer? Revisión Sistemática de Estudios Aleatorizados, Controlados con Placebo sobre Donepecilo, Rivastigmina y Galantamina

Rodda J, Morgan S, Walker S

University College London, Londres, Reino Unido

[Are Cholinesterase Inhibitors Effective in the Management of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease? A Systematic Review of Randomized, Placebo-Controlled Trials of Donepezil, Rivastigmine and Galantamine]

International Psychogeriatrics 21(5):813-824, Oct 2009

La administración de inhibidores de la colinesterasa resulta apropiada y puede considerarse de primera línea en caso de síntomas neuropsiquiátricos asociados con la enfermedad de Alzheimer.

Se estima que hasta el 90% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) presenta síntomas conductuales y psicológicos (SCP) en algún momento de la evolución. Estos síntomas favorecen la institucionalización e incluyen la apatía, los cambios de estado de ánimo, la agresividad, la agitación, los delirios y las alucinaciones. Si bien las intervenciones no farmacológicas pueden ser útiles para el tratamiento de los sujetos con SCP, no siempre resultan eficaces o prácticas. Asimismo, la toma de decisiones terapéuticas en cuanto a las intervenciones farmacológicas se ve afectada por la escasez de información.

La administración de antipsicóticos puede brindar beneficios moderados a corto plazo en los casos más graves. No obstante, conlleva ciertos riesgos, especialmente para la población anciana. Por ejemplo, el empleo de risperidona u olanzapina puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular. Además, la *Food and Drug Administration* advirtió que los antipsicóticos atípicos aumentan la mortalidad de los pacientes con demencia. Algunos autores indicaron limitaciones relacionadas con la seguridad del tratamiento al administrar antipsicóticos típicos o atípicos.

La administración de memantina podría resultar beneficiosa para el tratamiento de los pacientes con SCP. La información sobre la utilidad de los estabilizadores del estado de ánimo, los antidepresivos y las benzodiazepinas es más escasa. Además, la interpretación de los datos disponibles se ve limitada por la existencia de diferencias metodológicas entre los estudios. La eficacia de los inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de los síntomas cognitivos de la EA es discutida. Según las recomendaciones elaboradas por el *National Institute for Health and Clinical Excellence/Social Care Institute for Excellence*, su empleo debería limitarse a los pacientes con EA moderada a grave. En el presente trabajo se evaluó la información obtenida en estudios acerca de la utilización de los inhibidores de la colinesterasa donepecilo,

rivastigmina y galantamina en pacientes con EA. El objetivo fue valorar su utilidad para mejorar los SCP.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo una búsqueda manual y automatizada en las bases de datos Medline, EMBASE y en el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Se seleccionaron estudios aleatorizados y controlados con placebo realizados en pacientes con EA probable o posible. Todos debían tener una duración mínima de 12 semanas e incluir una evaluación del efecto del donepecilo, la rivastigmina o la galantamina sobre los SCP.

Resultados

Se incluyeron 14 trabajos de 24 semanas de duración en promedio efectuados en un total de 6 110 participantes. De ellos, 2 518, 2 335 y 1 257 sujetos, respectivamente, estuvieron incluidos en investigaciones sobre el empleo de donepecilo, galantamina y rivastigmina. En general, los estudios fueron multicéntricos e incluyeron pacientes institucionalizados o residentes en la comunidad con un nivel bajo de afección conductual. Una proporción elevada de participantes recibía tratamiento farmacológico concomitante. No obstante, no se incluyeron pacientes tratados con colinomiméticos o anticolinérgicos.

Las principales herramientas de evaluación fueron el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) y el *NPI-Nursing Home version* (NPI-NH). También se aplicó el *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) y la *Apathy Scale*. El índice medio de abandono del tratamiento fue del 22%. En la mayoría de los casos, las interrupciones se debieron a la aparición de efectos adversos.

Donepecilo

De acuerdo con los resultados del estudio realizado por Winblad y col., la administración de donepecilo no se asoció con una diferencia significativa del puntaje del NPI en comparación con placebo. Tariot y col. tampoco hallaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron donepecilo o placebo al evaluar los SCP. No obstante, el análisis secundario de los ítems del NPI indicó que el donepecilo resultó superior para disminuir el nivel de agitación y agresividad, especialmente al inicio del estudio. Según los resultados observados por Feldman y col. en pacientes con EA moderada a grave, el donepecilo fue significativamente superior en comparación con el placebo en las evaluaciones efectuadas en las semanas 4 y 24 pero no en las llevadas a cabo en las semanas 8, 12 o 18. Al evaluar los ítems del NPI se verificaron diferencias más notorias respecto de la apatía, la ansiedad y la depresión. Courtney y col. evaluaron una población de enfermos semejante a la atendida en la práctica habitual. En general no observaron una diferencia significativa entre la administración de donepecilo o placebo al evaluar el resultado del NPI. No obstante, el estudio presentó limitaciones que impidieron la obtención de conclusiones fidedignas. Holmes y col. evaluaron pacientes con EA leve a moderada que presentaban un puntaje mayor de 11 en el NPI y hallaron una diferencia significativa entre la administración de donepecilo y placebo a las 18 y 24 semanas de estudio. En cambio, la diferencia entre ambos no resultó significativa en el trabajo realizado por Seltzer y col. en sujetos con EA leve. Winblad y col. realizaron una investigación en pacientes institucionalizados con EA grave que no arrojó diferencias significativas entre el empleo de donepecilo y placebo. En el estudio llevado a cabo por Black y col. se observó una tendencia a la mejoría al administrar placebo o donepecilo. No obstante, la mejoría fue algo superior en el primer grupo. Howard y col. evaluaron un grupo de sujetos con agitación que no respondieron de manera adecuada al tratamiento

psicosocial y no hallaron resultados favorables respecto de la respuesta al tratamiento con donepecilo.

Galantamina

Tariot y col. efectuaron un estudio en pacientes con EA leve a moderada. Luego de 5 meses de tratamiento, los sujetos que recibieron placebo presentaron deterioro, en tanto que la administración de galantamina se asoció con mejoría. La diferencia entre ambos grupos fue significativa. Según los resultados obtenidos por Rockwood y col. en pacientes con EA leve a moderada, la diferencia entre la administración de placebo o galantamina no fue significativa. Brodaty y col. tampoco hallaron una diferencia significativa entre ambos grupos.

Rivastigmina

En una investigación realizada por Ballard y col. en pacientes con EA grave y agitación clínicamente significativa no se observaron diferencias en la utilidad del tratamiento con rivastigmina, quetiapina o el empleo de placebo. Winblad y col. llevaron a cabo un estudio multinacional de comparación entre la utilidad de la rivastigmina por vía transdérmica u oral y el placebo en pacientes con EA moderada. No se hallaron diferencias significativas entre los tratamientos.

Discusión

Los inhibidores de la colinesterasa resultaron significativamente superiores en comparación con el placebo en 2 de los 6 estudios realizados en pacientes con demencia leve a moderada y en el único trabajo efectuado en sujetos con demencia moderada a grave. No se observó un efecto significativo en ninguno de los estudios que incluyeron únicamente pacientes con demencia grave, moderada o de cualquier nivel de gravedad. En 2 de las investigaciones se evaluaron los ítems del NPI por separado. Según lo informado, el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa difirió significativamente de la administración de placebo al evaluar la agitación y la agresividad. Otros autores informaron una diferencia significativa entre los grupos en términos de apatía, ansiedad y depresión.

En total, 4 estudios arrojaron resultados positivos al evaluar el puntaje total o el relacionado con el ítem de agresividad y agitación del NPI. No obstante, sólo en 2 de ellos se incluyeron pacientes con un nivel mínimo inicial de afección conductual determinado y se consideró la conducta como parámetro principal de evaluación. En 10 estudios no se hallaron resultados positivos acerca del efecto de los inhibidores de la colinesterasa sobre la conducta de los pacientes. Sin embargo, la mayoría de esos trabajos no fueron diseñados para evaluar parámetros neuropsiquiátricos. En algunos estudios se excluyeron los pacientes más graves y en todas las investigaciones se incluyeron sujetos que recibían psicofármacos. Además, los trabajos fueron diseñados para evaluar los resultados del tratamiento sobre el desempeño cognitivo y no sobre la conducta de los pacientes. Esto podría afectar la detección de diferencias entre los tratamientos.

Los estudios que resultaron en el hallazgo de una diferencia significativa entre el tratamiento con un inhibidor de la colinesterasa y placebo arrojaron diferencias de 5.6 puntos en el NPI. Aún se discute la relación entre el puntaje de esta herramienta de medición y los beneficios clínicos del tratamiento. El resultado del NPI no equivale a una evaluación clínica realizada por un especialista. Esto es especialmente importante al evaluar los SCP relacionados con la EA, ya que no constituyen un cuadro simple. También debe considerarse que las características neuropsiquiátricas de los sujetos con EA son heterogéneas y responden a procesos neurobiológicos diferentes. El sistema colinérgico se halla involucrado en la aparición de SCP y también participan

neurotransmisores como el GABA y la serotonina. En consecuencia, la evaluación global de la conducta no permitiría apreciar efectos significativos sobre síntomas específicamente vinculados con los desórdenes colinérgicos. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.

Conclusión

El efecto de los inhibidores de la colinesterasa sobre los síntomas neuropsiquiátricos asociados con la EA sería moderado. De todas formas, su administración resulta apropiada y puede considerarse de primera línea en caso de SCP ya que no se dispone de alternativas terapéuticas más seguras y eficaces.

 Información adicional en www.siicalud.com/dato/resiic.php/109334

3 - Eficacia de los Antipsicóticos sobre la Respuesta y Remisión en el Primer Episodio de Esquizofrenia y en el Trastorno Esquizofreniforme: Estudio Clínico Aleatorizado y Abierto (EUFEST)

Boter H, Peuskens J, Kahn R y colaboradores

University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos; Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica

[Effectiveness of Antipsychotics in First-Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder on Response and Remission: An Open Randomized Clinical Trial (EUFEST)]

Schizophrenia Research 115(2-3):97-103, Dic 2009

La administración de amisulprida, olanzapina o ziprasidona en pacientes que cursan un primer episodio de esquizofrenia se asoció con resultados más favorables en cuanto a la respuesta y la remisión del cuadro clínico en comparación con el tratamiento con dosis bajas de haloperidol.

En general, la gravedad del cuadro clínico que presentan los pacientes psicóticos se evalúa mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). No obstante, la importancia clínica de los cambios del puntaje medio de la escala no es tan clara como puede resultar la aplicación de parámetros de respuesta y remisión. Recientemente se estipularon criterios de respuesta y remisión para sujetos esquizofrénicos con cuadros agudos y no refractarios. Esto es aplicable a los pacientes que cursan un primer episodio de la enfermedad y generalmente responden bien al tratamiento con antipsicóticos. En estos casos, se considera que la disminución de al menos el 50% del puntaje de la PANSS se corresponde con una mejoría notoria en la escala *Clinical Global Impression* (CGI). Mientras que los sujetos que responden al tratamiento pueden presentar síntomas clínicamente significativos, los pacientes considerados en remisión tienen relativa ausencia de los síntomas más característicos de la esquizofrenia durante un periodo prolongado (Andreasen y col., 2005). De acuerdo con lo anterior, el paciente estaría en remisión si presenta síntomas leves en 8 ítems específicos de la PANSS durante un mínimo de 6 meses.

El estudio clínico aleatorizado y abierto *European First-Episode Schizophrenia Trial* (EUFEST) fue realizado en pacientes que cursaban un primer episodio de esquizofrenia. El objetivo fue comparar la eficacia del tratamiento con dosis

bajas de haloperidol frente al empleo de dosis habituales de antipsicóticos atípicos en términos de interrupción del tratamiento durante un periodo de 12 meses. Si bien se observaron índices de abandono terapéutico superiores en los pacientes tratados con haloperidol, los grupos no difirieron en cuanto al puntaje total medio de la PANSS.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el efecto de las drogas en términos de respuesta y remisión valoradas según el puntaje de la PANSS.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes de 18 a 40 años que reunían los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo atendidos en 50 instituciones ubicadas en Israel y en 13 países de Europa. El diagnóstico se confirmó mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus* (MINI+). Al inicio del estudio se recabó información demográfica, diagnóstica, terapéutica y psicopatológica. Se prestó especial atención a la información relacionada con la gravedad de la enfermedad, el funcionamiento psicosocial, la presencia de síntomas extrapiramidales, el cumplimiento terapéutico y el desempeño neurocognitivo de los participantes.

Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir haloperidol 1-4 mg/día, amisulprida 200-800 mg/día, olanzapina 5-20 mg/día, quetiapina 200-750 mg/día o ziprasidona 40-160 mg/día. Se permitió el empleo de estabilizadores del estado de ánimo, benzodiazepinas, antidepresivos y anticolinérgicos.

Los índices de respuesta se calcularon mediante la aplicación de la siguiente fórmula: $([PANSS\ inicial - 30] - [PANSS\ seguimiento - 30]) \times 100 / (PANSS\ inicial - 30)$. Se restaron 30 puntos al puntaje total de la PANSS para adecuarlo al mínimo de 30 puntos que se obtiene aun en ausencia de síntomas. La remisión se consideró en presencia de un puntaje menor o igual a 3 en 8 ítems predefinidos de la PANSS (delirios [P1], desorganización conceptual [P2], conducta alucinatoria [P3], afecto aplanado [N1], retraimiento social [N4], falta de espontaneidad [N6], manierismos/posturas [G5] y contenido inusual del pensamiento [G9]). El parámetro principal de evaluación de los resultados fue la presencia de respuesta mayor o igual a 50% y remisión sostenida durante 6 meses. En segundo lugar se consideraron otros niveles de respuesta. Tanto los pacientes como los profesionales conocían el tratamiento administrado. De este modo se imitó la práctica clínica y se aumentó la aceptabilidad del estudio con la consiguiente inclusión de un grupo representativo de pacientes y mejoría de la validez externa.

Resultados

Se incluyeron 498 sujetos de 26 años en promedio y un puntaje medio inicial en la PANSS de 88.5. El 40% era de sexo femenino y el 33% no tenía antecedente de tratamiento antipsicótico. El 53%, 40% y 7% de los pacientes presentaba esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo, respectivamente. La dosis media diaria de haloperidol, amisulprida, olanzapina, quetiapina y ziprasidona fue 3 mg, 451 mg, 12.6 mg, 499 mg y 107 mg, respectivamente. La administración de anticolinérgicos resultó más frecuente entre los sujetos que recibían haloperidol o amisulprida. En cambio, los pacientes tratados con olanzapina fueron los que recibieron antidepresivos en mayor medida.

El 37% de los participantes tratados con haloperidol presentó una respuesta mayor o igual al 50% durante los 12 meses de seguimiento. Entre los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, los porcentajes de respuesta fueron 67% para amisulprida y olanzapina, 46% para quetiapina y 56% para ziprasidona. Estos resultados se correspondieron

con una respuesta significativamente menor ante la administración de haloperidol en comparación con el empleo de antipsicóticos atípicos ($p = 0.001$) con excepción de la quetiapina. La remisión se verificó en el 17%, 40%, 41%, 24% y 28% de los pacientes tratados con haloperidol, amisulprida, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, respectivamente. Esto se correspondió con una cantidad de remisiones significativamente menor entre los pacientes tratados con haloperidol en comparación con lo observado al administrar antipsicóticos atípicos ($p = 0.012$). No se observaron diferencias significativas en términos de respuesta mayor o igual a 50% o remisión entre los sujetos tratados con los diferentes antipsicóticos atípicos.

Comparado con haloperidol, menor porcentaje de pacientes tratados con amisulprida y olanzapina no respondieron al tratamiento, y mayor porcentaje de sujetos que recibieron estos fármacos respondieron muy bien (75% a 100% de respuesta). Las diferencias mencionadas resultaron significativas luego de 12 meses de seguimiento. En ese momento también se verificó una proporción mayor de remisiones asociadas con la administración de amisulprida (37%) u olanzapina (38%) en comparación con lo observado al administrar haloperidol (17%, $p = 0.016$).

Los pacientes tratados con amisulprida, olanzapina o ziprasidona presentaron una respuesta mayor o igual al 50% con mayor frecuencia en comparación con los sujetos que recibieron haloperidol. Asimismo, la respuesta al tratamiento se relacionó con un nivel superior de cumplimiento terapéutico y de gravedad del cuadro clínico inicial. Los pacientes tratados con amisulprida u olanzapina también presentaron índices de remisión superiores en comparación con los que recibieron haloperidol. La probabilidad de remisión aumentó en presencia de un nivel mayor de cumplimiento terapéutico, en tanto que disminuyó ante el uso indebido de sustancias.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la proporción de pacientes que presentaron respuesta mayor o igual al 50% o remisión luego de 12 meses de seguimiento fue elevada. El tratamiento con dosis bajas de haloperidol disminuyó la probabilidad de respuesta o remisión en comparación con la administración de amisulprida, olanzapina o ziprasidona.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca su naturaleza abierta. Esto podría haber influido sobre los resultados debido a las expectativas de los profesionales respecto del efecto de una droga determinada. En segundo lugar se menciona la probabilidad de haber subestimado la proporción real de pacientes que remitieron o respondieron satisfactoriamente debido a la ausencia de seguimiento de la población que abandonó el estudio. No obstante, la aplicación del método de análisis de la última observación llevada a cabo permitió superar esta limitación en cierta medida. Además se destaca que la evaluación del puntaje de la PANSS se efectuó cada 3 meses como mínimo. Es posible que este seguimiento no haya permitido apreciar cambios de la respuesta al tratamiento ocurridos entre las evaluaciones.

Conclusión

La cantidad de pacientes que cursaban un primer episodio de esquizofrenia y presentaron respuesta y remisión fue significativa. La administración de amisulprida, olanzapina y ziprasidona se asoció con resultados más favorables al respecto en comparación con el empleo de dosis bajas de haloperidol. Estos hallazgos coinciden con los resultados de estudios anteriores.

4 - La Combinación Olanzapina-Divalproato en Comparación con la Monoterapia con Divalproato para el Tratamiento de Episodios Bipolares Mixtos: Estudio a Doble Ciego Controlado con Placebo

Houston J, Tohen M, Ketter T y colaboradores

Lilly USA, Indianápolis, EE.UU.

[Olanzapine-Divalproex Combination versus Divalproex Monotherapy in the Treatment of Bipolar Mixed Episodes: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study]

Journal of Clinical Psychiatry 70(11):1540-1547, 2009

El tratamiento combinado con divalproato y olanzapina resulta en una mejoría significativa del cuadro clínico en pacientes bipolares que cursan episodios mixtos y no responden adecuadamente a la monoterapia con el primero.

Los episodios mixtos observados en pacientes bipolares se caracterizan por la presencia simultánea de síntomas maníacos y depresivos y están relacionados con situaciones de riesgo elevado, como la necesidad de internación o el suicidio. Su duración es prolongada y se asocian con una frecuencia elevada de síntomas psicóticos y mayor riesgo de presentar en el futuro otros episodios mixtos. La recuperación de los enfermos que cursan episodios mixtos demora más tiempo en comparación con lo observado en caso de manía. Si bien los estudios efectuados exclusivamente en pacientes con episodios mixtos son escasos, puede sugerirse la eficacia de la monoterapia con olanzapina, ziprasidona o aripiprazol. También se informó la eficacia del tratamiento complementario con olanzapina en sujetos que reciben divalproato o litio y cursan episodios agudos de tipo maníaco o mixto.

El presente estudio fue multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Participaron pacientes bipolares ambulatorios que cursaban episodios mixtos y presentaban respuesta inadecuada a la monoterapia con divalproato. El diseño del estudio brindó ventajas en comparación con investigaciones anteriores, como el empleo de dosis de divalproato suficientes para minimizar la posibilidad de subtratamiento y la participación exclusiva de pacientes con episodios mixtos. El período 1 de estudio se realizó en sujetos de 18 a 60 años que reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar, episodio actual mixto (con síntomas psicóticos o sin ellos). La respuesta inadecuada al tratamiento con divalproato durante un mínimo de 14 días se definió en presencia de un puntaje en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS-21) y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) de al menos 16. Sólo los pacientes que presentaron respuesta inadecuada fueron incluidos en el período 2 de la investigación.

Pacientes y métodos

Durante el período 1 de estudio se administraron dosis suficientes de divalproato para lograr niveles plasmáticos de 75 a 125 $\mu\text{g/ml}$. Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión en el período 2 fueron distribuidos aleatoriamente para recibir terapia complementaria con olanzapina o placebo. Se permitió el empleo de ciertas benzodiazepinas y hormona tiroidea en los casos necesarios.

El parámetro principal de eficacia fue el cambio del puntaje de la YMRS y de la HDRS-21 desde el inicio y hasta la semana 6. En segundo lugar se consideró el tiempo transcurrido hasta la aparición de respuesta parcial (reducción de al menos 25% en ambas escalas) y respuesta (reducción de al menos 50% en ambas escalas) o hasta la necesidad de hospitalización.

También se evaluó la frecuencia de hospitalización y el cambio medio del puntaje de la escala *Clinical Global Impressions for Bipolar Disorder* (CGI-BP). La seguridad y tolerabilidad del tratamiento se valoraron según la aparición de eventos adversos y la presencia de cambios significativos en los parámetros de laboratorio y los signos vitales.

Resultados

Al período 2 de estudio ingresaron 202 pacientes. El 59% era de sexo femenino. Las medias de los puntajes de la HDRS-21, la YMRS y la CGI-BP fueron 22.2 (desviación estándar [DE] 4.5), 20.9 (DE 4.4) y 4.3 (DE 0.5), respectivamente. La cantidad de sujetos con síntomas psicóticos fue baja y el 25% presentó ciclado rápido. No se observaron diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento respecto de los parámetros mencionados. Tampoco se verificaron diferencias entre ambos grupos en términos de abandono del estudio. La media de dosis de olanzapina administrada fue de 14.6 mg (DE 8.9) y los niveles de divalproato estuvieron dentro de lo establecido en el protocolo de estudio (75 a 125 µg/ml). El período medio transcurrido durante el período 2 hasta el abandono del estudio no difirió entre ambos grupos.

El cambio del puntaje medio de la HDRS-21 entre los pacientes que recibieron olanzapina y divalproato o monoterapia con divalproato fue -9.37 ± 0.55 y -7.69 ± 0.54 ($p = 0.022$), respectivamente. En cuanto al cambio del puntaje de la YMRS, los resultados fueron -10.15 ± 0.44 y -7.68 ± 0.44 ($p < 0.001$), respectivamente. Estos resultados indicaron un efecto terapéutico estadísticamente significativo al administrar olanzapina y divalproato en comparación con la monoterapia con el estabilizador del estado de ánimo. Además, la mejoría de los síntomas de manía fue más rápida en comparación con la de los síntomas depresivos y se mantuvo hasta el final del estudio. La superioridad de la terapia combinada en términos de sintomatología maníaca se verificó en cada visita desde el día 2 de tratamiento con excepción de la evaluación efectuada a los 4 días de la aleatorización. La sintomatología depresiva mejoró significativamente desde el día 14 de tratamiento combinado.

En la visita 10, el 55.2% y 69% de los pacientes tratados con olanzapina más divalproato presentaron una disminución de al menos el 50% del puntaje de la HDRS-21 y de la YMRS, respectivamente. En la misma visita, el 39.3% y 49.2% de los pacientes que recibieron placebo más divalproato mostraron una reducción de al menos 50% del puntaje de la HDRS-21 y YMRS, en igual orden. La administración complementaria de olanzapina se asoció con un lapso significativamente menor hasta la aparición de respuesta parcial y total en comparación con la administración complementaria de placebo. En el primer grupo, el tiempo medio transcurrido hasta alcanzar la respuesta parcial y total fue de 7 y 25 días, respectivamente. En cambio, este período fue 14 y 49 días, en igual orden, en los pacientes que recibieron monoterapia con divalproato. El cambio medio del puntaje de la escala CGI-BP durante el estudio fue -1.34 ± 0.11 para los sujetos tratados con olanzapina y divalproato y -1.06 ± 0.11 para los que recibieron monoterapia con divalproato ($p = 0.056$).

La respuesta parcial tuvo lugar en el 65% y 47% ($p = 0.011$) de los pacientes tratados con terapia combinada o monoterapia estabilizadora, respectivamente. En cambio, la respuesta total se verificó en el 41% y 28% de los pacientes ($p = 0.054$), en igual orden. Asimismo, la estimación del número necesario de pacientes a tratar (NNT) resultó favorable ante la administración de terapia combinada. No se observaron diferencias significativas

respecto del cambio de la sintomatología depresiva o maníaca según el nivel sérico de divalproato.

La administración de olanzapina se asoció con el aumento significativo del nivel de glucemia en ayunas, del índice de masa corporal y del peso en comparación con placebo. No se verificaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al perfil lipídico y a la incidencia de eventos adversos graves. Además, la administración de olanzapina provocó una disminución de los niveles de bilirrubina total estadísticamente significativa en comparación con placebo. Al calcular el número necesario de pacientes a dañar, la única diferencia significativa entre ambos grupos se correspondió con el aumento ponderal, que fue superior en los pacientes que recibieron olanzapina.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento combinado con divalproato y olanzapina resulta en una mejoría significativa del cuadro clínico en pacientes bipolares que cursan episodios mixtos y no responden adecuadamente a la monoterapia con el estabilizador del estado de ánimo. Esta mejoría se verificó en términos de sintomatología depresiva y maníaca. Además, la administración de olanzapina se asoció con la disminución del tiempo necesario hasta alcanzar la respuesta al tratamiento. Debe destacarse, además, que la diferencia entre los pacientes tratados con olanzapina y el grupo restante se verificó desde el día 2 al considerar la sintomatología maníaca y desde el día 14 en lo que se refiere a los síntomas depresivos.

La mejoría de los síntomas maníacos fue más significativa entre los sujetos tratados con olanzapina y divalproato en comparación con los pacientes que recibieron divalproato únicamente. No obstante, el 51% de los sujetos que recibieron olanzapina más divalproato y 62% de los asignados a monoterapia con divalproato no presentaron mejoría de los síntomas depresivos al final del estudio. La utilidad del tratamiento combinado también se vio reflejada en el NNT. Además, la diferencia de eficacia verificada entre ambas terapéuticas fue independiente del nivel sérico de divalproato. Los resultados coinciden con lo hallado en otros estudios efectuados en pacientes con cuadros de manía disfórica tratados con divalproato o litio.

Es necesario destacar que el agregado de olanzapina ante la falta de respuesta adecuada al divalproato resultó beneficioso pero provocó aumento de peso. Este resultado era de esperar al igual que el perfil general de eventos adversos relacionados con el tratamiento, que coincidió con lo informado en estudios anteriores. El aumento de la glucemia en ayunas observado en el presente trabajo fue superior en los pacientes que recibieron olanzapina. En cambio, en una investigación previa no se registró un aumento significativo de la glucemia al agregar olanzapina al tratamiento estabilizador. Son necesarios estudios adicionales para determinar si el incremento de la glucemia se debe a la administración de olanzapina o al efecto sinérgico entre esta droga y el divalproato. No es posible definir la importancia de la disminución del nivel de bilirrubina total asociada con el tratamiento combinado. No obstante, podría sugerirse que la combinación entre el divalproato y la olanzapina no aumenta el riesgo de afección hepática.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que los resultados sólo pueden generalizarse a los pacientes que respondieron de manera inadecuada a la monoterapia con divalproato y recibieron tratamiento ambulatorio. En segundo lugar, la fase de tratamiento abierto con divalproato podría favorecer las especulaciones respecto del grupo asignado durante el tratamiento a doble ciego de acuerdo con los eventos adversos emergentes.

Conclusión

El agregado de olanzapina ante una respuesta inadecuada a la monoterapia con divalproato, se asocia con una disminución de la sintomatología depresiva y maníaca en pacientes bipolares que cursan episodios mixtos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110521

5 - Estudio Aleatorizado a Doble Ciego sobre la Continuación del Tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad después de un Año

Buitelaar J, Michelson D, Biederman J y colaboradores

University Medical Center St Radboud, Nijmegen, Países Bajos; Lilly Research Laboratories, Indianápolis; Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

[A Randomized, Double-Blind Study of Continuation Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder after 1 Year]

Biological Psychiatry 61(5):694-699, Mar 2007

La atomoxetina es una droga eficaz, segura y bien tolerada por los pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, cuya administración a largo plazo es de utilidad para prevenir la aparición de recaídas.

Se estima que entre el 3% y el 7% de los niños en edad escolar presentan trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La enfermedad es crónica y se caracteriza por hiperactividad, impulsividad y dificultades atencionales. La estrategia de primera línea para los pacientes con TDAH consiste en la farmacoterapia. No obstante, los estudios sobre la eficacia del tratamiento farmacológico en sujetos con TDAH generalmente tuvieron una duración limitada. En el *Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA)* se compararon los efectos de diferentes intervenciones terapéuticas durante un período de 14 meses. Sin embargo, entre otras limitaciones metodológicas, no se incluyó un grupo placebo. En otro estudio sobre prevención de recaídas en los pacientes con TDAH se informó la superioridad de la administración de anfetaminas en comparación con el placebo para mantener la respuesta terapéutica durante un año.

El inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina atomoxetina se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de los pacientes con TDAH. En un estudio anterior, los autores informaron que luego de un período de tratamiento inicial de 3 meses de duración, la continuidad del tratamiento con atomoxetina durante 9 meses resulta útil. La necesidad de farmacoterapia puede modificarse a medida que transcurre el tiempo. Por este motivo, los investigadores diseñaron una segunda etapa de aquel ensayo con el objetivo de valorar la eficacia de la administración de atomoxetina durante 6 meses en pacientes que habían cumplido un año de tratamiento. Asimismo, se valoró la importancia de continuar el tratamiento durante diferentes lapsos una vez alcanzada la respuesta. En el presente artículo se informan los resultados de la segunda etapa del estudio.

El ensayo fue multicéntrico y se llevó a cabo en pacientes de 6 a 15 años que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El diagnóstico se realizó mediante una evaluación clínica y la aplicación de la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-aged Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)*. La gravedad del cuadro clínico se valoró mediante la *ADHD Rating Scale IV (ADHD RS)*. Sólo se incluyeron pacientes que presentaban una gravedad sintomática de al menos 1.5 desviaciones estándar por encima de lo correspondiente según el sexo y la edad. La presencia de comorbilidades psiquiátricas se valoró mediante el examen clínico y la K-SADS-PL. Todos los participantes fueron evaluados mediante análisis de laboratorio y electrocardiográficos.

Luego de un período de evaluación y de lavado farmacológico, los pacientes iniciaron el tratamiento abierto con 0.5 mg/kg/día de atomoxetina. La dosis se incrementó hasta llegar a 1.2 mg/kg/día en dos tomas diarias. La dosis máxima permitida fue 1.8 mg/kg/día. Una vez alcanzada la semana 10 de estudio el tratamiento se administró a doble ciego. La distribución aleatoria para cumplir los primeros 9 meses de tratamiento preventivo con atomoxetina o placebo tuvo lugar la semana 12 de estudio. Transcurrido un año de tratamiento se llevó a cabo una segunda aleatorización entre los pacientes que habían recibido atomoxetina en la etapa anterior para cumplir un período adicional de terapia de mantenimiento de 6 meses con atomoxetina o sustitución con placebo. Los participantes fueron evaluados con periodicidad mensual. En caso de interrupción debida a la aparición de recaídas se inició una fase de tratamiento abierto con atomoxetina.

El parámetro principal de eficacia fue el resultado de la versión aplicada al investigador de la ADHD RS. Además, se emplearon la escala *Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)*, el *Child Health Questionnaire (CHQ)*, la *Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)*, la *Conners' Parent/Teacher Rating Scales: Short Form (CPRS-R:S)* y la *Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC)*. Para estimar el cociente intelectual se empleó la *Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III)*. La seguridad del tratamiento se valoró mediante la detección de eventos adversos y la evaluación de los signos vitales y los parámetros de laboratorio y electrocardiográficos.

Se definió respuesta positiva inicial a la reducción de al menos 25% del puntaje inicial total de la ADHD RS y un puntaje de 1 o 2 en el CGI-S (ausencia o síntomas mínimos) luego de 10 semanas de tratamiento. La definición primaria de recaída fue el aumento al 90% del puntaje de la ADHD RS y un incremento de al menos 2 puntos en el puntaje del CGI-S con respecto al obtenido en la semana 10.

Resultados

De 604 pacientes que ingresaron al estudio, un total de 416 sujetos completaron la fase de tratamiento abierto con atomoxetina de 12 semanas de duración y participaron de la etapa a doble ciego del estudio. De ellos, 292 fueron asignados a continuar el esquema terapéutico con atomoxetina y 163 cumplieron un año de tratamiento y fueron aleatorizados nuevamente para recibir atomoxetina o placebo durante 6 meses adicionales. Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento durante los 9 meses transcurridos entre ambas distribuciones aleatorias fueron la aparición de recaídas (25.7%), la decisión del paciente (4.5%), la violación del protocolo de investigación (3.8%) y la aparición de eventos adversos (3.1%). La cantidad de pacientes que completaron la fase aleatorizada de 6 meses de duración fue superior entre los que

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

recibieron atomoxetina (82.3%) frente a los que recibieron placebo (66.7%, $p = 0.030$). La continuidad de este tratamiento se asoció con una cantidad menor de recaídas en comparación con la administración de placebo. De hecho, el índice de recaídas fue de 2.5% y 12.2% al administrar atomoxetina o placebo, respectivamente, y el riesgo relativo de recaídas durante la administración de placebo fue 5.6.

El índice de recaídas durante la fase de tratamiento de 6 meses de duración difirió significativamente entre ambos grupos. No obstante, fue significativamente superior en comparación con el índice de recaídas verificado luego de la segunda aleatorización. No se verificó relación alguna entre la frecuencia de recaídas luego de esta última aleatorización y la edad (< 12 o > 12 años), el sexo, el subtipo de TDAH, el antecedente de tratamiento estimulante o la comorbilidad con trastorno oposicionista desafiante, entre otras variables. El 22.1% de los pacientes tratados con atomoxetina y el 42% de los que recibieron placebo presentaron aumento de la gravedad sintomática de al menos 1.5 desviaciones estándar de la norma para sexo y edad acorde al subtipo diagnóstico ($p < 0.001$). Esto se verificó al aplicar la ADHD RS y otros parámetros de evaluación.

El beneficio terapéutico fue conservado en mayor medida entre los sujetos tratados durante un año en comparación con lo observado durante la etapa siguiente al tratamiento agudo. Debe considerarse que no se verificó un empeoramiento significativo de la sintomatología ansiosa o depresiva en los pacientes tratados con atomoxetina ni los que recibieron placebo. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto del cambio de la dosis media de atomoxetina o placebo durante el año de tratamiento anterior a la aleatorización. Asimismo, esta dosis no se modificó de manera significativa una vez efectuada la distribución al azar.

Los eventos adversos más frecuentes fueron las cefaleas y la nasofaringitis, observados en igual medida en ambos grupos. No se identificaron diferencias significativas respecto de la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con atomoxetina en comparación con los que recibieron placebo. Los sujetos tratados con atomoxetina no difirieron significativamente de los que recibieron placebo en cuanto al cambio en la estatura durante el período de 6 meses. Ambos esquemas se asociaron con aumento ponderal, aunque este incremento fue más elevado al administrar placebo. No se verificaron diferencias significativas entre los grupos respecto de los resultados de los análisis de laboratorio y electrocardiográficos y de la evaluación de la presión arterial.

Discusión

De acuerdo con lo informado por los autores luego de analizar los resultados de la primera etapa del estudio, la atomoxetina es una droga eficaz para mantener la respuesta al tratamiento durante 3 meses en caso de TDAH. Los resultados obtenidos en la presente investigación permiten sugerir que los pacientes que reciben atomoxetina durante un período adicional de 6 meses, luego de un año de tratamiento, tienen menor probabilidad de recaer o presentar síntomas de TDAH en comparación con aquellos que lo interrumpen. Luego de la aleatorización, el retorno de los síntomas al mismo nivel de gravedad inicial fue bajo en ambos grupos de tratamiento. Debe destacarse que los pacientes que interrumpieron el tratamiento luego de 3 meses presentaron índices de recaídas mayores y sintomatología más grave en comparación con aquellos que lo hicieron al año. No obstante, no es posible afirmar que la mayoría de los sujetos que abandonaron el tratamiento luego de un año presentaron sintomatología leve.

Los pacientes que recibieron placebo presentaron un índice de recaídas y un empeoramiento sintomático superior en comparación con los pacientes tratados con atomoxetina. Este resultado se verificó al aplicar los parámetros principales y secundarios de evaluación. Los hallazgos coinciden con la presencia de una cantidad de abandonos significativamente menor entre los pacientes tratados con atomoxetina una vez efectuada la distribución aleatoria.

Debe destacarse que la sintomatología observada una vez interrumpido el tratamiento no fue tan grave como la registrada al inicio del estudio. Esto podría deberse a la maduración y adquisición de estrategias de afrontamiento por parte de los niños. También deben considerarse los efectos beneficiosos duraderos del tratamiento y la evolución natural del trastorno. Otro factor a tener en cuenta es que los sujetos que fueron aleatorizados habían presentado una remisión sintomática casi completa durante el tratamiento agudo. Por lo tanto, la inclusión de los enfermos con persistencia sintomática podría haber resultado en un aumento de los índices de remisión. Por último, se considera la posibilidad de que la evolución de los pacientes haya estado influenciada por el efecto positivo del tratamiento farmacológico.

La administración de atomoxetina resultó bien tolerada y segura. La velocidad de crecimiento de los pacientes no se vio afectada. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios anteriores. La administración de placebo se asoció con un incremento significativo del peso corporal posiblemente debido al aumento del apetito provocado por la interrupción del tratamiento con atomoxetina.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona la existencia de diferencias potenciales entre la población evaluada y la población atendida en la práctica clínica. Además, la muestra de pacientes cambió durante el estudio y todos los participantes habían presentado una respuesta favorable al tratamiento inicial con atomoxetina. Los resultados sólo pueden ser aplicados a la población de pacientes que mantuvieron la respuesta al tratamiento con atomoxetina durante un año. Dado que algunos sujetos presentaron recaídas luego del período inicial de 3 meses a pesar de recibir atomoxetina, el riesgo de recaída se relacionaría con factores adicionales a la interrupción del tratamiento. Otra limitación se relaciona con la inclusión de una cantidad superior de varones que de mujeres. Esto se observa en la mayoría de los estudios efectuados en pacientes con TDAH. Si bien no se registraron interacciones con los resultados, no puede descartarse la influencia del sexo de los participantes sobre estos hallazgos. A pesar de éstas y otras limitaciones, los autores consideran que los resultados obtenidos son clínicamente relevantes en caso de buena respuesta inicial al tratamiento con atomoxetina.

Conclusión

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con TDAH que presentan una respuesta inicial satisfactoria ante la administración de atomoxetina, y mantienen esta respuesta durante un año, se asocia con un control sintomático superior cuando se mantiene el tratamiento más allá del año en comparación con la interrupción del tratamiento. Dado que la cantidad de recaídas entre los pacientes que recibieron placebo luego de un año de tratamiento satisfactorio con atomoxetina fue baja, es posible que muchos de los sujetos que interrumpen la farmacoterapia luego de un año de tratamiento mantengan sus logros. Se aconseja evaluar la evolución durante un período preestablecido sin la medicación antes de decidir la interrupción definitiva.

6 - Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, Densidad Mineral Ósea y Riesgo de Fracturas: Revisión

Schwan S, Hallberg P

Uppsala Drug Information Center; Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia

[SSRIs, Bone Mineral Density, and Risk of Fractures - A Review]

European Neuropsychopharmacology 19(10):683-692, Oct 2009

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían tener algún efecto sobre la regulación del metabolismo óseo. No obstante, la información disponible es limitada.

Según se sugirió en los últimos años, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden incrementar el riesgo de fracturas. Esto se debería al aumento de la incidencia de caídas provocado por la hipotensión ortostática, los mareos, la visión borrosa y la somnolencia, entre otros efectos. No obstante, estos efectos adversos no tendrían una incidencia elevada al administrar ISRS. De hecho, se informó que estos fármacos tienen una acción mínima sobre la función cardíaca y los receptores alfa-adrenérgicos. De manera alternativa, se propone que el riesgo de fracturas relacionado con la administración de ISRS se debería a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y a la aparición de osteoporosis. Si bien la etiología de las fracturas relacionadas con la presencia de osteoporosis es multifactorial, la masa ósea es un determinante importante.

La presente revisión se llevó a cabo mediante una búsqueda de estudios en la base de datos PubMed con el objetivo de comprender la asociación entre la administración de ISRS y el aumento del riesgo de fracturas.

Estudios *in vitro*

Los osteoclastos intervienen en la resorción ósea. A su vez, la resorción ósea excesiva se relaciona con la presencia de osteopenia. Este proceso de resorción es regulado por hormonas y citoquinas que estimulan la diferenciación y la activación de los osteoclastos. Sin embargo, la regulación del metabolismo óseo no es comprendida con exactitud. Según lo informado, existe una interacción entre la regulación del sistema inmunitario y la del metabolismo óseo. Asimismo, la regulación de la diferenciación y activación de los osteoclastos estaría modulada por mecanismos neuroendocrinos que involucran al sistema serotoninérgico. De hecho, se informó que los osteoclastos y los osteoblastos tienen un sistema serotoninérgico funcional y expresan transportadores y receptores de serotonina cuya actividad se relaciona con su diferenciación. En coincidencia, la administración de fluoxetina y el consiguiente bloqueo del transportador de serotonina se asociarían con una disminución de la diferenciación de los osteoclastos. No obstante, se informó que el tratamiento con esta droga provoca un aumento de la diferenciación de los osteoclastos.

Estudios realizados en animales de experimentación

Los resultados de los estudios acerca del efecto de los ISRS sobre la DMO efectuados en animales de experimentación son heterogéneos. En un trabajo se informó que la administración de fluoxetina aumenta la masa ósea. También se observó que este agente disminuye la resorción ósea y una

asociación entre la administración de serotonina y el aumento de la DMO. Los resultados informados indican que los ISRS tienen un efecto positivo o neutro sobre la masa ósea. Esta última estaría disminuida en ausencia de transportadores de serotonina. Otros estudios permiten sugerir que la fluoxetina disminuye la cantidad de tejido óseo y la formación de hueso y afecta de manera negativa la DMO y la arquitectura trabecular. El efecto de la fluoxetina sobre el hueso trabecular estaría influenciado por factores genéticos. Asimismo, la serotonina inhibiría la proliferación de los osteoblastos. Por lo tanto, el efecto de los ISRS sobre la masa ósea sería negativo. Por último, en modelos de depresión se observó una alteración de la masa y de la estructura del hueso. En cambio, la administración de antidepresivos resultó en una mejoría de la formación ósea y en una atenuación de la pérdida de hueso.

Depresión, DMO y fracturas

A la hora de evaluar los hallazgos descritos a continuación se debe considerar que los estudios fueron epidemiológicos, con resultados variados. Esto se debería a la existencia de factores no considerados que pudieron haber influido sobre los resultados. Entre estos factores se incluyen el uso de antidepresivos y la presencia de comorbilidades.

Asociación entre la depresión y la DMO

Existen diferentes estudios que investigaron la posible asociación entre la depresión y la disminución de la DMO. Por ejemplo, en un trabajo realizado en individuos mayores de 40 años se informó una disminución de la DMO del 15% en los pacientes con depresión respecto de los sujetos sanos. Debe destacarse que no se halló una diferencia en la DMO lumbar entre las mujeres y los hombres y que todos los pacientes con depresión recibían antidepresivos. Los mismos autores realizaron un estudio de seguimiento durante más de 2 años y observaron que la pérdida de masa ósea fue 10% a 15% mayor en los individuos con depresión.

En otro trabajo realizado en 24 mujeres con depresión mayor y 24 controles se verificó una asociación entre la depresión y la disminución de la DMO de la columna y de la cadera. Esta reducción fue del 6% y 14%, respectivamente. No se halló una correlación entre la DMO y la duración del tratamiento antidepresivo. Otros autores informaron una disminución significativa de la DMO en pacientes con depresión mayor. El tratamiento farmacológico no influyó sobre este parámetro. En cambio, se halló una correlación negativa entre la DMO y el nivel plasmático de cortisol en los sujetos con depresión.

Según se informó en un estudio realizado en 1999, los pacientes con osteoporosis presentan una prevalencia de depresión significativamente elevada. Asimismo, se comprobó una disminución de la DMO media en pacientes depresivas respecto de mujeres sanas. Otros investigadores señalaron que los pacientes con depresión en comorbilidad con trastorno límite de la personalidad tienen una disminución significativa de la DMO comparados con los individuos sanos y los sujetos con trastorno límite de la personalidad que no presentan un episodio depresivo.

La asociación entre la depresión y la disminución de la DMO también se verificó en estudios realizados en una cantidad significativa de pacientes. Uno de ellos fue efectuado en hombres de 65 a 92 años. Según lo observado, la DMO de la cadera fue un 2.1% inferior en los sujetos con depresión respecto de lo registrado en ausencia de esta enfermedad. Asimismo, la presencia de depresión se asoció con un riesgo relativo de disminución de la masa ósea de 1.4 en comparación con la ausencia del trastorno. Los resultados obtenidos en un trabajo realizado en pacientes mayores de 65 años también indicaron una reducción de la DMO en presencia de depresión clínica.



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

En un estudio prospectivo se informó una DMO similar tanto en presencia como en ausencia de depresión. Sin embargo, los autores sugirieron que la depresión se asocia con un aumento de la frecuencia de caídas y fracturas. No se demostró una relación significativa entre los síntomas depresivos o la administración de ISRS y el cambio de la DMO de la cadera o la columna durante un período de 3 años de seguimiento. Por último, en otras 3 investigaciones realizadas en hombres y mujeres no se encontró asociación alguna entre la depresión y la DMO baja. La consideración de los marcadores de recambio óseo, estrés o inflamación arrojó resultados heterogéneos. Por ejemplo, en un trabajo efectuado en 2000 se informó que los marcadores bioquímicos de remodelación ósea se encuentran aumentados en pacientes que cursan un primer episodio de depresión. En cambio, en otra investigación se registraron resultados opuestos.

Asociación entre la depresión y el riesgo de caídas

De acuerdo con los resultados de un estudio prospectivo, las mujeres ancianas con depresión tienen una probabilidad elevada de sufrir caídas y presentan una incidencia superior de fracturas comparadas con aquellas sin depresión. No obstante, no se verificaron diferencias entre ambos grupos en términos de DMO. Por lo tanto, se sugiere que la depresión se asocia con las fracturas en lugar de hacerlo con la baja DMO.

ISRS, DMO, fracturas y caídas

Aunque la mayoría de los estudios indicaron la existencia de una asociación entre la administración de antidepresivos y la disminución de la DMO, no se puede descartar la influencia de determinados factores sobre los resultados. Estos factores incluyen, por ejemplo, el momento de administración de los antidepresivos y su relación con el riesgo de fracturas. Asimismo, es posible que existan ciertos sesgos, ya que la metodología de evaluación de la depresión empleada en los distintos trabajos no fue uniforme.

Asociación entre los ISRS y la DMO

Los resultados de diferentes estudios permiten sugerir que existe una asociación entre la administración de ISRS y la disminución de la DMO. Esto se observó en hombres mayores de 65 años al evaluar la DMO de la columna lumbar y de la cadera. No obstante, no es posible descartar el efecto de la disminución ponderal y de la dieta inadecuada. Debe destacarse la ausencia de relación entre la DMO y la administración de antidepresivos tricíclicos. Otros autores informaron una reducción de la DMO del trocánter y del cuello femoral y un aumento de la pérdida ósea en mujeres tratadas con ISRS. Asimismo, se comprobó una disminución de la DMO de la cadera asociada con la administración de ISRS. En cambio, en un trabajo efectuado en 2005 no se halló relación entre una DMO más baja y el empleo de ISRS o antidepresivos tricíclicos. Tampoco se observó asociación alguna entre cambios en la DMO y el tratamiento con ISRS luego de 3 años de seguimiento.

Asociación entre los ISRS y el riesgo de fracturas

Existen diferentes estudios sobre la incidencia de fracturas en pacientes tratados con ISRS. Según lo informado, el aumento del riesgo de fracturas se asocia con la administración de estos fármacos. Este incremento sería estadísticamente significativo al analizar las fracturas de cadera en sujetos que reciben ISRS. El riesgo también fue elevado ante la administración de antidepresivos tricíclicos. Si bien en un estudio no se informó una relación entre la dosis de las drogas y el riesgo de fracturas, el resultado de otra investigación fue opuesto. Un hallazgo a destacar es que el aumento del riesgo de fracturas se observó durante

las primeras etapas del tratamiento con ISRS o antidepresivos tricíclicos, aunque en otro trabajo este resultado sólo fue significativo entre los pacientes tratados con agentes tricíclicos. Asimismo, se informó una disminución del riesgo de fracturas a medida que transcurría el tratamiento. Estos hallazgos no coinciden con lo informado en otro estudio en el cual la asociación entre el tratamiento con ISRS y el riesgo de fracturas no fue significativa. En cuanto a la relación entre la dosis de antidepresivos y el riesgo de fracturas, en un ensayo se observó que el aumento de este riesgo dependió de la dosis administrada. En cambio, otros autores no verificaron una asociación de tipo dosis-respuesta. Por último, en un metanálisis se informó que el riesgo relativo de fracturas es un 33% superior entre los pacientes que reciben ISRS respecto de aquellos tratados con antidepresivos no ISRS.

Asociación entre los ISRS y el riesgo de caídas

En un estudio de casos y controles realizado en ancianos hospitalizados se observó una correlación entre el riesgo de caídas, la salud general y el uso de medicamentos. Asimismo, la cantidad de caídas se asoció de manera significativa con el número de drogas que recibía cada paciente. La exposición a los antidepresivos y el diagnóstico de depresión fueron más frecuentes entre aquellos que sufrieron caídas. Estos resultados coinciden con lo informado en otras investigaciones en las que la administración de ISRS se relacionó con el aumento de la frecuencia de caídas durante un período de seguimiento de un año en comparación con el empleo de antidepresivos no ISRS y en ausencia de tratamiento con antidepresivos. No obstante, en otro estudio no se observaron diferencias entre los ISRS y los antidepresivos tricíclicos en términos de frecuencia de caídas, que fue elevada en los sujetos tratados con ambos tipos de drogas.

Discusión

Los estudios incluidos en la presente revisión fueron epidemiológicos y arrojaron resultados heterogéneos, pero permiten sugerir una asociación entre la depresión y la disminución de la DMO. Asimismo, se informó una relación entre la administración de ISRS y una DMO baja, las fracturas y las caídas. La depresión también se asoció con caídas. A la hora de interpretar los resultados debe considerarse que existen factores como la presencia de comorbilidades médicas, que pueden ser responsables de la heterogeneidad de los hallazgos. También es importante tener en cuenta que la depresión es una enfermedad multifactorial que se vincula con una disfunción hipotalámica que resulta en el aumento del nivel de cortisol. A su vez, el incremento del cortisol puede favorecer la disminución de la masa ósea. Otro hallazgo relacionado con la depresión es la desregulación de las citoquinas inflamatorias, que también puede influir sobre la integridad ósea. Concretamente, la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa activarían los osteoclastos y aumentarían el nivel de resorción ósea. Este y otros factores complican aún más la interpretación de los resultados obtenidos.

Conclusión

No existen datos claros acerca de la influencia del sistema serotoninérgico sobre la regulación del tejido óseo. La información disponible no permite obtener conclusiones definitivas en cuanto al efecto de los ISRS sobre esta regulación. Por lo tanto, son necesarios estudios adicionales amplios, prospectivos y a largo plazo, diseñados para investigar variaciones en la DMO.

7 - Duloxetina para el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor Recurrente en Ancianos: Resultados Terapéuticos en Pacientes con Artritis Comórbida

Wohlreich M, Sullivan M, Raskin J y colaboradores

Eli Lilly and Company, Indianápolis; University of Washington, Seattle, EE.UU.

[Duloxetine for the Treatment of Recurrent Major Depressive Disorder in Elderly Patients: Treatment Outcomes in Patients with Comorbid Arthritis]

Psychosomatics 50(4):402-412, Jul 2009

La duloxetina se asocia con la disminución de la gravedad de la sintomatología en ancianos con depresión recurrente. Además, provoca la reducción significativa del dolor en pacientes con depresión en comorbilidad con artritis.

Una de las enfermedades musculoesqueléticas más frecuentes en los ancianos en comparación con la población general es la artritis. Según lo informado, las prevalencias de la osteoartritis y la artritis reumatoidea en la población anciana alcanzan el 30% y el 10%, respectivamente. En tanto, las prevalencias observadas en la población general son del 15% y del 1%, en el mismo orden. El trastorno depresivo mayor (TDM) también es una enfermedad prevalente en la población anciana y afecta hasta al 5% de los sujetos mayores de 65 años. A esto debe sumarse que hasta el 16% de los ancianos presenta síntomas depresivos clínicamente significativos.

Las comorbilidades médicas como la artritis complican la evaluación y el resultado del tratamiento y pueden afectar la evolución de los pacientes ancianos con depresión. No obstante, los resultados de los estudios acerca de la eficacia de los antidepresivos en pacientes con artritis son heterogéneos. Si bien algunos autores informaron que la administración de dothiepinga resulta en una mejoría significativa de los síntomas depresivos en pacientes con artritis reumatoidea, en otro estudio se señaló la ausencia de diferencias entre este tratamiento y la administración de placebo. Los resultados de diversas investigaciones sobre la utilidad de los antidepresivos tricíclicos en estos pacientes también fueron heterogéneos, aunque existen cuestionamientos metodológicos que limitan la interpretación de los hallazgos.

La paroxetina y la amitriptilina serían igualmente eficaces en caso de depresión asociada a artritis reumatoidea. Otro antidepresivo de utilidad en estos pacientes sería la sertralina. También se informó que la terapia cognitivo conductual combinada con la farmacoterapia no resulta superior en comparación con la monoterapia antidepresiva en pacientes con TDM en comorbilidad con artritis reumatoidea. En cuanto a la utilidad de estos tratamientos para aliviar el dolor, los resultados de los estudios tampoco son coincidentes. No obstante, se informó que el tratamiento de la depresión resulta en una mejoría de los síntomas depresivos y relacionados con la artritis.

El inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina duloxetina es un antidepresivo eficaz y seguro en caso de TDM. En diferentes investigaciones se informó que la droga es eficaz y segura en pacientes ancianos con TDM.

En el presente estudio se llevó a cabo un análisis secundario de los resultados de un trabajo previo con el objetivo de evaluar el efecto de la duloxetina sobre el dolor y los síntomas depresivos en sujetos ancianos con TDM en presencia o ausencia de artritis.

Pacientes y métodos

El estudio fue aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo. Se comparó la administración de 60 mg/día de duloxetina frente al empleo de placebo en pacientes ancianos con TDM recurrente. Luego de un período de detección sistemática, los pacientes seleccionados recibieron placebo durante una semana. Con posterioridad se llevó a cabo la distribución aleatoria para administrar duloxetina o placebo durante un lapso de 8 semanas para luego retirar el tratamiento durante una semana. A continuación se analizan los resultados correspondientes al efecto del tratamiento con duloxetina en los pacientes con artritis comórbida. No obstante, el objetivo principal del estudio original fue evaluar el efecto de la duloxetina sobre el funcionamiento cognitivo de los ancianos con TDM. La presencia de artritis se definió de acuerdo con los resultados de una evaluación que incluyó una entrevista, un examen físico y la consideración de las drogas que recibían los pacientes en forma concomitante.

Los participantes tenían 65 años o más y reunían los criterios para el diagnóstico de TDM incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Este diagnóstico fue confirmado mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Sólo se incluyeron pacientes con un puntaje mayor o igual a 18 y 20 al aplicar la *17-item Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) y la *Mini-Mental State Examination* (MMSE), respectivamente. Además, los participantes debían tener el antecedente de al menos un episodio de depresión mayor. No se excluyó a los pacientes con demencia leve. Los sujetos incluidos podían recibir inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) o analgésicos de venta libre. La eficacia del tratamiento se valoró mediante la HAM-D, la escala *Clinical Global Impression-Severity of Illness* (CGI-S) y la *Geriatric Depression Scale* (GDS). Por último, el nivel de dolor se valoró mediante la aplicación de la *Visual Analog Scale* (VAS).

Resultados

De los 311 pacientes incluidos en el estudio, 172 presentaron artritis. No se observaron diferencias entre los grupos asignados a duloxetina o placebo en términos de cantidad de pacientes que recibían analgésicos o inhibidores de la COX-2. En general, la proporción de sujetos con artritis que recibían analgésicos fue del 76.2% comparado con el 43.2% entre los participantes que no tenían artritis. No se verificaron diferencias significativas entre los sujetos con artritis o sin ella en términos de gravedad de los síntomas depresivos. No obstante, el nivel inicial de dolor fue significativamente superior entre los pacientes con artritis.

De acuerdo con el puntaje total de la HAM-D, los sujetos tratados con duloxetina presentaron una mejoría significativa en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Esto se verificó en presencia o ausencia de comorbilidad con artritis. No se registraron diferencias respecto del curso y la magnitud de la respuesta antidepresiva según la presencia o ausencia de artritis. La superioridad de la duloxetina en comparación con el placebo fue significativa desde las 4 semanas de estudio y se verificó al considerar todos los parámetros de evaluación de la depresión con excepción de la subescala de sueño de la HAM-D.

La duloxetina provocó un alivio significativamente mayor del dolor entre los pacientes con artritis en comparación con el placebo. Esta superioridad no se verificó en los sujetos sin artritis. El 38.6% del efecto total de la duloxetina sobre el dolor fue independiente de la mejoría de los

síntomas depresivos. En cambio, el 61.5% del efecto estuvo mediado por la mejoría del puntaje total de la HAM-D. El resultado de la VAS indicó que la duloxetina fue superior en comparación con el placebo en términos de dolor en general, dorsalgia, duración del dolor durante la vigilia e interferencia con las actividades cotidianas. Esta superioridad no se verificó en ausencia de artritis. En coincidencia, la magnitud de efecto verificada mediante el resultado de la VAS difirió significativamente entre los pacientes con artritis y aquellos sin esta enfermedad.

Los participantes con artritis tratados con placebo presentaron un aumento de la intensidad del dolor, en tanto que los pacientes sin artritis refirieron alivio del dolor a pesar de recibir placebo. Debe considerarse además que los sujetos con artritis presentaban un nivel significativamente superior de dolor al inicio del estudio en comparación con los pacientes sin esta enfermedad. Por lo tanto, la posibilidad de mejoría sería más elevada en el primer grupo. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente análisis, el tratamiento con duloxetina durante 8 semanas se asoció con una mejoría significativa de la gravedad de la depresión en presencia o ausencia de comorbilidad con artritis en pacientes mayores de 65 años con TDM recurrente. Asimismo, el curso de la mejoría de los síntomas depresivos no difirió significativamente entre esos grupos. Lo antedicho permite sugerir que la administración de duloxetina puede brindar una mejoría de los síntomas depresivos similar en pacientes con artritis comórbida o sin ella. Debe considerarse que los resultados de la aplicación de la VAS indicaron que el tratamiento con duloxetina disminuyó de manera significativa la intensidad del dolor en los pacientes con artritis. En cambio, la droga no tuvo un efecto significativamente diferente en comparación con el placebo en ausencia de artritis. Es posible que este resultado se corresponda con un falso positivo, ya que el placebo provocó una mejoría del puntaje correspondiente al dolor en los sujetos sin artritis pero empeoró significativamente el dolor en caso de artritis.

La prevalencia de artritis entre los pacientes ambulatorios con depresión recurrente observada en este estudio fue del 55.3% y coincidió con la informada en investigaciones previas. En algunos estudios se sugirió una relación entre la gravedad del dolor en sujetos con artritis y la gravedad de la depresión. Este hallazgo no fue corroborado en el presente trabajo ya que los resultados de las escalas HAM-D, CGI-S y GDS no difirieron significativamente según la presencia o ausencia de artritis. Es posible que el requerimiento de un puntaje mayor o igual a 18 en la HAM-D para la inclusión de los pacientes en el estudio haya favorecido esta discrepancia. Los resultados obtenidos en investigaciones anteriores indican que el beneficio asociado con la administración de un tratamiento antidepresivo eficaz en presencia de depresión y artritis no se limita al corto plazo. Por ejemplo, se informó que los beneficios terapéuticos pueden extenderse hasta 12 meses. Son necesarios estudios adicionales para evaluar el efecto específico de la duloxetina en pacientes con depresión mayor en comorbilidad con enfermedades que provocan dolor, incluida la artritis. También será de utilidad efectuar investigaciones que permitan apreciar el efecto del tratamiento a largo plazo.

Debe destacarse que la VAS fue diseñada para evaluar los cambios de la gravedad del dolor asociado con la depresión. En cambio, no permite valorar la evolución del dolor característico de la artritis. Tampoco se evaluó la

progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los resultados obtenidos indican una disminución de ciertos aspectos de la gravedad del dolor de los pacientes con depresión en comorbilidad con artritis pero no permiten afirmar que la duloxetina sea una droga eficaz en caso de dolor provocado por artritis.

En cuanto al efecto analgésico asociado con la administración de antidepresivos, algunos autores sugieren una relación con la mejoría del estado de ánimo. En cambio, otros investigadores proponen que la medicación tiene un efecto analgésico independiente. Según lo hallado en un estudio previo, el 50% de la mejoría de la gravedad del dolor se asoció directamente con la administración de la droga y fue independiente de la mejoría de los síntomas depresivos. Además, se informó que la duloxetina es una droga útil para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático periférico de origen diabético o con fibromialgia en ausencia de depresión. Estos hallazgos y los resultados del presente estudio permiten sugerir que la duloxetina tiene un efecto directo sobre el dolor. No es posible explicar por qué los pacientes con artritis presentaron un empeoramiento de la gravedad del dolor asociado con la administración de placebo.

Entre las limitaciones de este estudio se menciona que no se realizó una evaluación específica para confirmar el diagnóstico de artritis. Tampoco se aplicaron escalas para la evaluación particular del dolor relacionado con la artritis ni se incluyeron pacientes con enfermedades graves. Esto limita la generalización de los resultados. Por último, el diseño del estudio no permitió apreciar el efecto del tratamiento con duloxetina a largo plazo. Resulta necesario efectuar estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.

Conclusión

El tratamiento con duloxetina se asoció con una disminución significativa de la gravedad de la sintomatología depresiva en pacientes ancianos con depresión recurrente. Esta mejoría fue independiente respecto de la presencia de artritis. Además, el tratamiento con duloxetina provocó una disminución significativa del dolor observado en los sujetos con artritis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/110413



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

Novedades seleccionadas

8 - Los Trastornos Límite y Antisocial de la Personalidad son Subdiagnosticados

Kendall T, Pilling S, Taylor C y colaboradores

BMJ 338(7689):93-93, Ene 2009

Se estima que el 4.4% de la población tiene un trastorno de la personalidad. Esto representa un costo significativo para el paciente, los servicios de salud y la sociedad. Si bien existen 10 tipos de trastornos de la personalidad, los más importantes en el ámbito psiquiátrico y forense son los trastornos límite y antisocial. El trastorno límite de la personalidad se caracteriza por un patrón de relaciones interpersonales inestables y una imagen distorsionada de sí mismo por parte del paciente, que además presenta labilidad afectiva, impulsividad y autoagresión. En cambio, los sujetos con trastorno antisocial de la personalidad tienden a transgredir reglas, involucrarse en conductas delictivas y actuar en forma irresponsable. Con frecuencia, los pacientes con estos trastornos presentan antecedentes de problemas familiares graves, violencia doméstica, abuso y maltrato durante la infancia. El objetivo del presente artículo fue resumir las recomendaciones más importantes del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) para el tratamiento de los pacientes con trastorno límite o trastorno antisocial de la personalidad. El 50% de los niños con trastorno disocial presentará un trastorno antisocial de la personalidad. En consecuencia, las recomendaciones con respecto a este último incluyen estrategias de prevención para ser aplicadas durante la infancia y adolescencia.

El tratamiento psicológico de los individuos con trastorno límite de la personalidad debe incluir una estrategia teórica categórica e integrada. La atención debe ser estructurada y supervisada por un terapeuta. La cantidad de sesiones de psicoterapia deberán adaptarse a las necesidades y al contexto del paciente. No obstante, debe considerarse una frecuencia bisemanal. La intervención psicológica no debe ser breve.

Respecto del tratamiento farmacológico, no se recomienda el empleo de drogas específicas para el trastorno o los síntomas individuales y conductas asociadas fuera del contexto de un plan integral. Los pacientes con trastorno límite de la personalidad deben tener acceso a los servicios de salud o ayuda social y no deben ser excluidos debido a su diagnóstico, sexo o antecedente de autoagresión. Resulta necesario entablar una relación de optimismo y confianza con el paciente. No se recomienda adoptar una postura sentenciosa. Es probable que estos sujetos hayan experimentado situaciones de rechazo, abuso, trauma y estigmatización.

Se recomienda trabajar en equipo con los pacientes, ya que de este modo se estimulará su autonomía. Los enfermos deberán tener una actitud activa ante la búsqueda de soluciones y ser estimulados para considerar las opciones terapéuticas disponibles y sus consecuencias. Lo mismo se aplica respecto de las elecciones de vida.

La interrupción del tratamiento o el cambio de terapeuta pueden asociarse con la aparición de emociones y reacciones fuertes. En consecuencia, se recomienda discutir estas decisiones con el paciente y su familia y corroborar la necesidad de efectuarlas. También es fundamental trabajar en conjunto con los servicios que recibirán al paciente y asegurar el acceso a la atención en situaciones de crisis. Finalmente, el

enfermo derivado para su evaluación en otro servicio debe ser acompañado durante ese proceso.

La evaluación y el tratamiento del paciente deben ser brindados por los servicios de salud mental de la comunidad. La atención debe ser multidisciplinaria, integral y participativa. El plan de atención debe incluir la identificación del papel y las responsabilidades de cada miembro del equipo. También es fundamental definir los objetivos del tratamiento a corto y largo plazo, los pasos a seguir para alcanzarlos y el plan de acción en caso de crisis.

Resulta necesario contar con equipos multidisciplinarios especializados en trastornos de la personalidad, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Estos equipos especializados deben brindar asesoramiento a los servicios de atención primaria y secundaria y diagnosticar y tratar los casos más complicados y riesgosos. Los sistemas de comunicación entre los niveles de atención primaria y secundaria y los organismos locales más importantes deben ser fluidos. También resulta importante integrar los servicios de atención de niños y adolescentes con los servicios de adultos para efectuar una transición adecuada entre ambos. Por último, se enfatiza en la creación y puesta en marcha de programas de formación en diagnóstico, tratamiento y aplicación de las recomendaciones efectuadas.

En el trastorno antisocial de la personalidad, en primer lugar se recomienda entablar una relación optimista y de confianza con el paciente. Una estrategia positiva se asocia con un cumplimiento terapéutico más adecuado en comparación con una estrategia punitiva. Las opciones terapéuticas deben evaluarse en un ambiente esperanzador y optimista. El profesional debe mantener una postura confiable y coherente. Si el paciente es un niño con problemas de conducta es recomendable incluirlo en un programa grupal junto con sus padres.

A partir de los 8 años es necesario tener en cuenta el entrenamiento cognitivo en resolución de problemas para disminuir la probabilidad de trastorno antisocial de la personalidad durante la vida adulta. Esto es especialmente importante si la familia no puede involucrarse en un programa terapéutico y si existen factores adicionales que pueden disminuir la eficacia del tratamiento, como la indiferencia afectiva.

La evaluación por parte de especialistas en trastornos de la personalidad o forenses debe formar parte de una valoración clínica estructurada. En estos casos es de utilidad emplear un parámetro estandarizado de evaluación de la gravedad como la *Psychopathy Checklist-Revised* (PCL-R) o la *Psychopathy Checklist-Screening Version* (PCL-SV). La *Historical, Clinical, Risk Management-20* (HCR-20) resulta útil para elaborar la estrategia de tratamiento en situaciones de riesgo.

Es importante tratar los trastornos comórbidos independientemente de que el paciente se encuentre en tratamiento para el trastorno antisocial de la personalidad. En presencia de antecedentes de conducta ofensiva, las intervenciones cognitivas conductuales grupales pueden resultar beneficiosas. El tratamiento de los pacientes con trastorno antisocial de la personalidad frecuentemente involucra más de un organismo de atención. Para que esta atención sea eficaz debe definirse la especificidad de cada intervención y asegurar una comunicación fluida entre los profesionales y los organismos involucrados. Los criterios de atención de los diferentes organismos deben ser compatibles. Por último, se plantea la necesidad de la creación de redes de instituciones que se ocupen del tratamiento de los sujetos con trastornos de la personalidad e involucren de manera



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

activa a los usuarios. Entre las funciones de estas redes se incluye la educación del personal y el apoyo y la supervisión por parte de especialistas.

Los trastornos límite y antisocial de la personalidad son enfermedades prevalentes que se hallan subdiagnosticadas. Esto se debe a que los profesionales de la salud mental generalmente tienen dificultades para identificar las características principales de estos trastornos. Además, la presentación clínica puede complicarse por la comorbilidad con otros trastornos como la depresión o el uso indebido de sustancias. Por esta causa, se recomienda la creación de servicios especializados para el tratamiento de pacientes con trastornos de la personalidad. Esto ayudará a aplicar las recomendaciones descritas en el presente artículo.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102798

9 - La Clozapina y la Olanzapina Activan los Sistemas de Citoquinas

Kluge M, Schuld A, Pollmächer T y colaboradores

Psychoneuroendocrinology 34(1):118-128, Ene 2009

Si bien la olanzapina y la clozapina tienen una estructura y un perfil de unión a receptores similar, difieren en términos de efectos adversos. Ambas drogas provocan aumento ponderal, aunque sólo la clozapina puede generar agranulocitosis y fiebre con una frecuencia elevada. El aumento de peso, la fiebre y la agranulocitosis se relacionarían con la acción de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Según lo informado, el nivel de TNF-alfa y de sus receptores solubles (RsTNF-1 y RsTNF-2) aumenta o disminuye a medida que lo hace el peso corporal. Esto se observó en pacientes tratados con clozapina y en la población general. En cambio, en estudios efectuados en enfermos que recibieron olanzapina se registró un aumento del nivel de dichos receptores pero no del TNF-alfa. Más aun, en una investigación más reciente se informó una disminución del nivel de TNF-alfa en pacientes tratados con olanzapina.

Otra citoquina cuyo nivel puede aumentar en hombres obesos y disminuir en caso de descenso ponderal es la interleuquina 6 (IL-6). Según lo informado, el tratamiento con clozapina se asocia con un aumento del nivel de IL-6. Esto no se verificó en pacientes tratados con olanzapina. El incremento de nivel también guarda relación con la aparición de fiebre, al igual que el aumento de los receptores solubles de IL-2 (RsIL-2) que se observa en los sujetos que reciben clozapina. Además, se sugirió que el TNF-alfa se encuentra involucrado en la fisiopatología de la agranulocitosis inducida por clozapina.

La leptina es una hormona anorexígena sintetizada por los adipocitos que regula el peso corporal a nivel hipotalámico. Además, forma parte del sistema inmunitario, ya que aumenta durante los procesos infecciosos e inflamatorios. Su nivel guarda relación directa con la cantidad de grasa corporal total, es decir, se incrementa en pacientes obesos y disminuye ante la reducción de peso. Asimismo, el incremento ponderal inducido por la administración de olanzapina y clozapina se acompaña por el aumento del nivel de leptina. El presente estudio aleatorizado y a doble ciego se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el patrón de actividad inmune y endocrina asociado con el aumento de peso provocado por la olanzapina y la clozapina y la fiebre inducida por la clozapina.

Participaron pacientes hospitalizados de 18 a 65 años con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o

trastorno esquizoafectivo que presentaban un puntaje mayor o igual a 24 en la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). El período de pesquisa y lavado tuvo una duración de 2 a 9 días y se continuó con un lapso de tratamiento a doble ciego de 6 semanas de duración. Al inicio del estudio se evaluaron los antecedentes médicos y psiquiátricos de los participantes, se efectuó un examen físico y se llevó a cabo la pesquisa. Luego, los pacientes fueron distribuidos para recibir 5 a 25 mg/día de olanzapina o 100 a 400 mg/día de clozapina en dos tomas. La dosis administrada fue decidida por el profesional tratante.

Los participantes fueron evaluados con una frecuencia semanal para determinar el índice de masa corporal, el grosor de los pliegues cutáneos, el índice cintura-cadera y el nivel plasmático de citoquinas y leptina. Para evaluar los parámetros neuroendocrinos se extrajeron muestras de sangre en ayunas antes de la toma matutina de la droga correspondiente.

La distribución aleatoria se llevó a cabo en 30 pacientes. Todos tenían antecedentes de tratamiento antipsicótico pero ninguno había recibido clozapina u olanzapina con anterioridad. No se observaron diferencias al respecto entre los grupos. Las medias de las dosis de olanzapina y clozapina administrada durante las últimas 4 semanas de tratamiento a doble ciego fueron de 21.2 ± 2.5 mg y 266.7 ± 77.9 mg, respectivamente.

Ambas drogas provocaron el aumento significativo del índice de masa corporal, sin diferencias entre los grupos. El incremento de peso fue significativo luego de una semana de tratamiento, excepto en los hombres que recibieron olanzapina. También se observó un aumento del grosor del pliegue cutáneo que fue significativo en los hombres tratados con clozapina y las mujeres que recibieron olanzapina. En cambio, el índice cintura-cadera no se modificó significativamente durante el tratamiento y no hubo diferencias entre ambos grupos.

La administración de clozapina se asoció con el aumento significativo de los niveles de TNF-alfa y de sus receptores solubles, de IL-6 y de RsIL-2. Lo mismo se verificó al administrar olanzapina, excepto para el RsTNF-1 y la IL-6. Es decir, la administración de clozapina provocó un incremento significativamente superior de IL-6 y de RsIL-2 en comparación con la olanzapina. Si bien el aumento del nivel de citoquinas tuvo lugar luego de la primera semana de tratamiento, sólo fue estadísticamente significativo en la semana 2. En ambos grupos, el incremento del nivel de citoquinas fue máximo a las 3 semanas de tratamiento y la concentración se mantuvo elevada hasta el final del estudio.

El aumento de IL-6 fue máximo al administrar clozapina y coincidió con la aparición de fiebre de 1 a 5 días de duración durante las primeras semanas de tratamiento en el 33% de los pacientes. Además, el incremento del nivel de IL-6 fue mayor en presencia de fiebre. Del mismo modo, el aumento del nivel de RsTNF-2 fue significativamente superior entre los sujetos que presentaron fiebre. No se observaron casos de agranulocitosis o leucopenia. El aumento de TNF-alfa fue máximo en los pacientes tratados con olanzapina pero no se relacionó con la aparición de fiebre. Los niveles plasmáticos de leptina resultaron superiores en las mujeres y aumentaron de manera significativa en ambos grupos.

Se observó una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de todas las citoquinas, excepto la IL-6, y el índice de masa corporal. En cambio, la correlación entre el nivel de citoquinas y el nivel de leptina fue baja. El incremento del índice de masa corporal sólo se correlacionó con el aumento del nivel de citoquinas y leptina al final del estudio. No obstante, sólo la correlación entre el nivel de citoquinas y el índice de masa corporal fue significativa.

De acuerdo con los resultados de este estudio, la olanzapina y la clozapina activan los sistemas de citoquinas, cuyos niveles aumentan hasta llegar a un máximo a la tercera semana de tratamiento. No obstante, la clozapina lo hace en

mayor medida que la olanzapina. El índice de masa corporal, el grosor de los pliegues cutáneos, el nivel de leptina y los de citoquinas aumentaron en ambos grupos. Sin embargo, las citoquinas y la leptina presentaron una asociación independiente con el índice de masa corporal. Entre los pacientes tratados con clozapina que presentaron fiebre se observó un aumento significativo de la IL-6 en comparación con lo registrado en ausencia de fiebre. Este resultado permite sugerir que la IL-6 se encuentra involucrada en la aparición de fiebre inducida por clozapina.

El efecto inmunomodulador de la clozapina difirió del asociado a la olanzapina. En el primer caso se observó un aumento significativo de los niveles de todas las citoquinas, en tanto que la olanzapina no provocó un incremento de los niveles de RsTNF-1 e IL-6. Asimismo, la clozapina indujo un aumento significativamente superior de los niveles plasmáticos de IL-6 y RslL-2 en comparación con la olanzapina. Los hallazgos coinciden con lo informado en estudios anteriores. La potencia inmunomoduladora elevada de la clozapina se ve reflejada en la aparición de agranulocitosis. Este efecto adverso se debe a mecanismos inmunogénicos y se presenta en el 0.5% a 1% de los pacientes, frecuencia muy superior en comparación con la correspondiente al tratamiento con olanzapina.

El aumento del índice de masa corporal asociado con la administración de olanzapina y clozapina coincidió con lo informado en investigaciones previas. Los resultados obtenidos en términos de grosor del pliegue cutáneo y del índice cintura-cadera indican que el incremento de la grasa corporal provocado por las drogas fue parejo y no predominó en ninguna región en particular. Este es un hallazgo de importancia dado que el depósito de grasa abdominal aumenta el riesgo cardiovascular.

En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, los niveles plasmáticos de leptina fueron superiores en las mujeres y aumentaron significativamente y en igual medida en ambos grupos y sexos. Dado que el incremento del nivel de leptina fue más temprano en las mujeres, se propone la existencia de diferencias entre ambos sexos en términos de respuesta al tratamiento antipsicótico. El efecto anorexígeno de la leptina estaría mediado, entre otros, por el receptor histaminérgico tipo 1 (H1-R) que es antagonizado por la olanzapina y la clozapina. Este antagonismo sería responsable, entre otros factores, del aumento del nivel plasmático de leptina observado en el presente estudio. De hecho, se informó que la administración simultánea de olanzapina y agonistas histaminérgicos disminuiría el aumento ponderal. Es posible que el incremento del nivel de leptina guarde relación con la cantidad de grasa corporal total y con su actividad de tipo citoquina vinculada con el sistema inmunitario.

El papel de la leptina respecto de la regulación del peso corporal es conocido. En cambio, la información sobre el papel regulador de las citoquinas es menos concluyente. Los datos disponibles permiten sugerir que el sistema TNF-alfa es importante para la regulación del peso corporal normal e inducida por drogas. No obstante, no es posible obtener conclusiones definitivas sobre el efecto orexígeno de las citoquinas. Los resultados del estudio permiten sugerir que el sistema TNF-alfa se encuentra involucrado en el aumento ponderal inducido por drogas.

Los hallazgos mencionados coinciden parcialmente con lo comunicado en trabajos anteriores. No obstante, también se informó que el TNF-alfa favorece la reducción de peso. La información sobre la regulación ponderal ejercida por el TNF-alfa es limitada, aunque se sugiere que esta citoquina provoca aumento o disminución de peso de acuerdo con la dosis. Los autores del presente estudio proponen que el RsTNF-1 tiene un efecto orexígeno, en tanto que la leptina tiene el efecto contrario. Si bien las citoquinas y la leptina

cumplen un papel importante en términos de regulación del peso corporal, el proceso involucraría otros factores no identificados en esta investigación.

La aparición de fiebre sólo tuvo lugar entre los pacientes tratados con clozapina. La IL-6 cumple un papel importante respecto de la aparición de fiebre. En coincidencia, esta citoquina aumentó de manera significativa sólo en los sujetos que recibieron clozapina. El incremento del nivel de IL-6 fue aun mayor entre los pacientes tratados con clozapina que presentaron fiebre y coincidió con su aparición. A diferencia de la IL-6, cuyo nivel disminuyó una vez que remitió el cuadro febril, el resto de las citoquinas evaluadas permanecieron elevadas hasta el final del estudio. Lo antedicho coincide con lo informado anteriormente. Los resultados del presente estudio no permiten sugerir una asociación entre el aumento del TNF-alfa y la aparición de fiebre. Otras causas de fiebre inducida por clozapina planteadas en investigaciones previas incluyen la posibilidad de infecciones debidas a la presencia de neutropenia, síndrome neuroléptico maligno leve, reacciones alérgicas o un efecto directo en los centros termorreguladores del sistema nervioso central. Sin embargo, los resultados de este trabajo no permiten corroborar ninguna de estas hipótesis.

Entre las limitaciones del estudio se incluye su duración breve y la inclusión de una cantidad reducida de participantes. De todos modos, los resultados obtenidos permiten indicar que la clozapina y la olanzapina activan los sistemas de citoquinas de un modo diferente. Asimismo, el sistema TNF-alfa guarda relación con el aumento ponderal inducido por drogas, en tanto que la IL-6 está involucrada en la aparición de fiebre al administrar clozapina. Puede afirmarse que el incremento de peso provocado por la olanzapina o la clozapina y la fiebre inducida por esta última se asocian con un determinado patrón de secreción de citoquinas y hormonas.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/102790

10 - Utilidad de la Duloxetina para Mejorar el Nivel de Energía y Vitalidad de los Pacientes Depresivos

Myers Oakes T, Meyers A, Marangell L y colaboradores

Póster presentado en ECNP; Estambul, Turquía; Septiembre 12-16, 2009

De acuerdo con lo referido por los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), la recuperación del optimismo, el vigor y la autoconfianza son indicadores de bienestar más adecuados que la desaparición de la sintomatología depresiva. En este estudio se evaluó si el tratamiento con duloxetina mejora el nivel de energía y vitalidad de los sujetos con TDM. La duración total del estudio fue de 9 meses. No obstante, aquí se describen los resultados obtenidos durante las primeras 12 semanas. El objetivo principal de los autores fue comparar la eficacia del tratamiento con una toma diaria de duloxetina frente a la administración de placebo.

Se llevó a cabo una detección sistemática para seleccionar pacientes ambulatorios de 18 a 65 años que reunieran los criterios para el diagnóstico de TDM incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR). Además, los participantes debían presentar un puntaje mayor o igual a 22 en la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* y mayor o igual a 4 en la escala *Clinical Global Impression-Severity*. El grupo seleccionado fue distribuido de manera aleatoria

para recibir 60 mg/día de duloxetina o placebo. Luego de 8 semanas de tratamiento, los pacientes que presentaron una disminución menor del 30% del puntaje inicial de la HAMD-17 recibieron tratamiento de rescate con 30 mg/día de duloxetina seguido por la administración de 60 mg/día de la droga.

Para evaluar la eficacia del tratamiento con duloxetina luego de 8 semanas se consideró la mejoría del puntaje del ítem 7 de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD). Dicho parámetro permitió valorar la alteración del funcionamiento relacionada con la pérdida del interés o del placer brindado por la realización de actividades, el trabajo o los pasatiempos. Asimismo, se valoró el efecto terapéutico sobre la afectación del funcionamiento debida a la presencia de fatiga o debilidad. En segundo lugar se evaluó el efecto del tratamiento sobre el puntaje de la subescala de Maier de la HAMD a las 8 semanas de estudio.

Transcurridas 12 semanas también se valoró el puntaje del ítem de trabajo/actividades y de la subescala de Maier de la HAMD, y el puntaje total del *Profile of Mood States brief form* (BPOMS) y de la subescala de vigor/actividad. Por último, se aplicaron la *Sheehan Disability Scale* (SDS), la *Social Adaptation Self-evaluation Scale* (SASS), el *Quick Inventory of Depressive Symptoms* (QIDS) y la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S).

Los grupos tratados con placebo o duloxetina estuvieron integrados por 131 y 261 pacientes con un promedio de edad de 43.9 y 44.7 años, respectivamente. La mayoría eran caucásicos y de sexo femenino. No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto de la edad, el sexo, el origen étnico y el antecedente de episodios de TDM. Tampoco se registraron diferencias en los índices de porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento ni de interrupciones tempranas.

La administración de duloxetina durante 8 semanas se asoció con una mejoría significativa del ítem de la HAMD relacionado con el trabajo y las actividades. Asimismo, el puntaje de la subescala de Maier de la HAMD en el grupo que recibió duloxetina mostró una mejoría significativa de los síntomas depresivos luego de 4 semanas de iniciado el tratamiento. Dicha mejoría se mantuvo hasta la semana 12 de estudio. El puntaje de la subescala de vigor/actividad de la BPOMS no arrojó diferencias significativas entre ambos grupos. No obstante, el uso de duloxetina se asoció con una mejoría significativa del funcionamiento global, de la motivación social y de la conducta de los pacientes.

El único efecto adverso con una frecuencia mínima de 5% observado entre los pacientes tratados con duloxetina fueron las náuseas, cuya tasa fue doble en dicho grupo en comparación con lo observado ante la administración de placebo. No se halló una diferencia significativa entre ambos grupos en términos de abandono del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en trabajos anteriores sobre la seguridad del tratamiento con duloxetina.

Entre las limitaciones del presente estudio se señala que el ítem de la HAMD que permite evaluar el desempeño relacionado con el trabajo y las actividades no fue validado como indicador de funcionamiento, energía o vitalidad. Se destaca además que la administración de rescate con duloxetina en los pacientes que no habían respondido transcurridas 8 semanas con placebo resultó en una disminución de la cantidad de integrantes del grupo placebo luego de 12 semanas de estudio.

La administración de 60 mg/día de duloxetina en sujetos con TDM se asoció con una mejoría significativa de los síntomas depresivos. Asimismo, la droga mejoró algunos aspectos del funcionamiento y el nivel de energía y vitalidad de los pacientes.

11 - La Elección de un Antipsicótico Depende de Diversas Variables

Stroup T, Lieberman J, Hsiao J

Schizophrenia Research 107(1):1-12, Ene 2009

El estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) se llevó a cabo con el objetivo de brindar información sobre la eficacia del empleo de antipsicóticos en la práctica clínica habitual. El diseño del estudio incluyó diferentes fases de tratamiento antipsicótico. Los pacientes que interrumpían el esquema terapéutico aplicado en una determinada fase podían iniciar el tratamiento con otra droga durante la fase siguiente. En este artículo se informan los resultados de la fase 3 del estudio CATIE. Dicha fase se correspondió con la selección de una de 9 opciones de tratamiento antipsicótico. El propósito fue permitir la continuidad del tratamiento para los pacientes que interrumpían la terapia antipsicótica durante las fases anteriores. De este modo se facilitó el cumplimiento de los 18 meses de tratamiento incluidos originalmente en el estudio CATIE y se obtuvo información sobre la eficacia, tolerabilidad y seguridad de las drogas.

El estudio CATIE se llevó a cabo en 57 instituciones clínicas de los EE.UU. Los pacientes tenían entre 18 y 65 años y reunían los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia. Este diagnóstico se corroboró mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV*. En un primer momento, los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento a doble ciego con olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona o ziprasidona. El período de seguimiento tuvo una duración de 18 meses. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento a doble ciego ingresaron en la fase 2 del estudio. Durante esta fase, el profesional tratante escogió entre dos esquemas aleatorizados.

Los pacientes que interrumpieron el tratamiento durante la fase 2 ingresaron en la fase 3. En este caso se permitió la elección entre 9 posibilidades de tratamiento antipsicótico hasta finalizar el período de seguimiento de 18 meses estipulado en un principio. Las opciones fueron: monoterapia por vía oral con aripiprazol, clozapina, olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona o ziprasidona, decanoato de flufenazina por vía intramuscular o la combinación de dos de los esquemas mencionados. La selección de la droga se realizó según el cuadro clínico de cada participante y la dosis fue determinada por el profesional tratante.

Se permitió el empleo concomitante de otros fármacos con excepción de los antipsicóticos. Los pacientes fueron evaluados con frecuencia mensual. El propósito del presente análisis fue obtener información sobre la eficacia de los tratamientos administrados. El parámetro principal de evaluación fue la interrupción del tratamiento por cualquier causa. En segundo lugar se evaluaron los puntajes de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y de la escala *Clinical Global Impression* (CGI). También se valoró la incidencia de eventos adversos y los cambios del peso corporal y se efectuaron análisis de laboratorio.

Se incluyeron 3 270 pacientes con un promedio de edad de 40.5 años. La mayoría eran de sexo masculino y caucásicos. No se observaron diferencias significativas entre los grupos según el tratamiento antipsicótico escogido o la cantidad de integrantes. No obstante, se verificaron diferencias clínicas. La elección de monoterapia con antipsicóticos típicos fue menos frecuente en comparación con el resto de las opciones. No se observó un tratamiento combinado predilecto entre los sujetos que recibieron dicha modalidad. La clozapina se empleó en pacientes que cursaban etapas más tempranas de la enfermedad y presentaban un nivel sintomático superior. En este último caso también se observó una frecuencia más elevada de tratamiento combinado. En cambio, los pacientes con menos síntomas recibieron ziprasidona. La administración de

antipsicóticos típicos se asoció con un puntaje superior en la PANSS.

Los sujetos con un índice de masa corporal más elevado y niveles superiores de hemoglobina glucosilada y glucemia recibieron aripiprazol o ziprasidona más habitualmente. Al igual que la administración de clozapina, el empleo de aripiprazol y ziprasidona fue más frecuente entre los pacientes que habían participado del estudio durante más tiempo. La administración de clozapina o de tratamiento combinado tuvo lugar especialmente entre los individuos que habían abandonado el tratamiento anterior debido a la falta de eficacia. En cambio, el 46%, 39% y 35% de los pacientes tratados con quetiapina, aripiprazol o ziprasidona, respectivamente, habían interrumpido el tratamiento anterior debido a la aparición de efectos adversos intolerables. El 27% y 19% de los sujetos que recibieron aripiprazol o ziprasidona, en el mismo orden, habían presentado aumento ponderal o trastornos metabólicos asociados con el tratamiento anterior.

El 39% de los pacientes interrumpió el tratamiento durante la fase 3 del estudio CATIE. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos respecto del motivo del abandono. No obstante, se destaca que la interrupción debida a falta de eficacia fue menos frecuente entre los sujetos tratados con clozapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona. No se observaron diferencias entre los tratamientos respecto del cambio del puntaje de la PANSS. En general, la mejoría sintomática fue significativa a los 3 y 6 meses de terapia. No obstante, la administración de aripiprazol sólo se asoció con una mejoría significativa a los 3 meses de tratamiento y el uso de quetiapina y ziprasidona únicamente provocó una mejoría significativa una vez transcurridos 6 meses.

La cantidad de hospitalizaciones fue mayor entre los pacientes que recibieron tratamiento combinado, seguidos por los tratados con aripiprazol y ziprasidona y, en último lugar, los que recibieron risperidona. La frecuencia de eventos adversos moderados o graves fue del 17% entre los enfermos tratados con olanzapina o risperidona, del 45% entre los que recibieron quetiapina, del 35% entre los pacientes tratados con clozapina y del 30% entre los que recibieron tratamiento combinado. Los eventos adversos anticolinérgicos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con quetiapina. La administración de clozapina u olanzapina se asoció con la frecuencia más elevada de nicturia e incontinencia urinaria. Además, con clozapina se informó más a menudo sialorrea e hipotensión ortostática. Como era de esperar, con clozapina y olanzapina el aumento de peso clínicamente significativo fue más habitual. Lo mismo se verificó entre los pacientes que recibieron tratamiento combinado. Dicho incremento ponderal fue mínimo entre los sujetos tratados con aripiprazol o ziprasidona. La risperidona provocó un aumento significativo del nivel de prolactina en algunos pacientes. Por último, el empleo de ansiolíticos se verificó con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con dos antipsicóticos.

De acuerdo con los resultados de la fase 3 del estudio CATIE, la elección de monoterapia con antipsicóticos típicos es infrecuente. Este hallazgo coincide con el patrón de prescripción observado en los EE.UU. En general, el tratamiento con clozapina o la administración combinada de dos antipsicóticos tuvo lugar en pacientes más graves o que no habían logrado un efecto satisfactorio al recibir otros antipsicóticos. Además, el empleo de clozapina generalmente tuvo lugar en etapas más tempranas del curso de la enfermedad. Esto podría deberse a la presencia de síntomas refractarios y a la imposibilidad de lograr una reducción sintomática adecuada con otras drogas.

Los pacientes que recibieron aripiprazol y ziprasidona fueron aquellos con un índice de masa corporal más elevado y que aumentaron de peso en mayor medida durante etapas anteriores del tratamiento. Lo mismo se observó entre los sujetos con niveles más elevados de glucemia y hemoglobina

glucosilada. Debe destacarse que la administración de aripiprazol se asoció con mayor aumento de los niveles de glucemia. Este hallazgo no coincide con el perfil de acción de la droga observado en estudios anteriores. Es posible que dicho incremento se deba a cuestiones azarosas o a la presencia de trastornos preexistentes relacionados con el metabolismo glucídico. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

El tratamiento con aripiprazol o ziprasidona se asoció con una disminución ponderal superior en comparación con la administración de las demás drogas. Esto podría deberse a la suspensión del tratamiento antipsicótico anterior responsable del aumento de peso. En cambio, la administración de clozapina, tratamiento combinado u olanzapina se asoció con el mayor nivel de incremento ponderal. Resulta destacable que estas drogas se escogieron a pesar de que los pacientes ya habían aumentado de peso en etapas anteriores del estudio.

La elección del antipsicótico se relacionó con el nivel de psicopatología, los motivos de interrupción del tratamiento anterior y con el resultado de la evaluación de los parámetros metabólicos. A pesar de la frecuencia elevada de incumplimiento terapéutico, el empleo de decanoato de flufenazina fue poco habitual. Asimismo, la utilización de clozapina no fue tan frecuente como era de esperar de acuerdo con la respuesta inadecuada al tratamiento antipsicótico anterior observada en los pacientes. Resulta necesario efectuar estudios adicionales sobre el tratamiento combinado con antipsicóticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/102796

12 - El Sistema Endocannabinoide Cumple un Papel Específico en el Desarrollo del Sistema Nervioso Humano

Galve-Roperh I, Palazuelos J, Aguado T, Guzmán M

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
259(7):371-382, Oct 2009

Para que el desarrollo cerebral sea adecuado es necesario contar con la coordinación y la regulación de diferentes procesos como la neurogénesis y el crecimiento axónico. Las células neurales poseen propiedades intrínsecas fundamentales para su diferenciación, que es regulada por la expresión genética y los sistemas de señalización extracelular. Los receptores acoplados a la proteína G intervienen en estos sistemas de señalización que involucran neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el glutamato. De este modo se regula la proliferación de los progenitores neurales y el desarrollo neuronal.

El sistema endocannabinoide se expresa desde las primeras etapas de formación del tejido neural. Su importancia en el cerebro adulto se ve reflejada en la expresión de niveles elevados de receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) que se encuentran acoplados a la proteína G. Este sistema regula la plasticidad neural y se encuentra involucrado en procesos de neurogénesis y supervivencia celular. El objetivo del presente artículo fue evaluar los mecanismos relacionados con el efecto de los cannabinoides durante el desarrollo cortical. Se prestó especial atención al papel regulador de la proliferación, migración y especificación de los progenitores neurales. Por último, se discutió la importancia fisiopatológica de dichos procesos en presencia de disfunción cerebral.

El perfil de expresión del receptor CB1 durante el desarrollo embrionario se modifica hasta alcanzar un patrón de expresión adulto. Su concentración es especialmente elevada en la sustancia blanca y aumenta progresivamente en la

sustancia gris desde los estadios prenatales hasta la vida adulta. La expresión se correlaciona con la diferenciación neural. Al inicio del desarrollo cortical, los receptores CB1 se distribuyen en la zona intermedia de la formación cortical primaria. Luego se distribuyen en las capas corticales I-IV, especialmente en las neuronas vGlut-1-positivas. No obstante, también se expresan en las interneuronas gabaérgicas que migran desde el telencéfalo ventral.

En el cerebro adulto el sistema endocannabinoide también es funcional. Los receptores CB1 se expresan en neuronas corticales excitatorias de proyección y en interneuronas gabaérgicas. Los progenitores neurales también expresan dichos receptores en la zona subventricular y ventricular (SVZ/VZ). Lo mismo se observa en células en proceso de división activa. En diferentes estudios se demostró la expresión de receptores CB1 en células progenitoras neurales, en células madre humanas y en células progenitoras de origen mesencefálico.

La señalización mediada por el sistema endocannabinoide controla la preimplantación embrionaria desde las primeras etapas del desarrollo. De hecho, los receptores CB1 se encuentran en el embrión desde el estadio de blastocisto, en tanto que el receptor CB2 se observa desde el estadio unicelular. La expresión de este último tipo de receptor es muy selectiva y sólo tiene lugar en determinadas poblaciones neuronales y células madre.

Los niveles de los endocannabinoides anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) se encuentran regulados durante el desarrollo embrionario. La implantación adecuada requiere una disminución de la concentración de AEA. Esto no sucede ante la inactivación de la ácido graso amidohidrolasa (FAAH) ya que resulta en un aumento de los niveles de AEA. Según lo informado en estudios previos, la formación del cuerpo embriode sucede en forma paralela a la inducción de los receptores CB1 y CB2. Además, la regulación de la implantación del blastocisto requeriría del ligando AEA, en tanto que el 2-AG interviene en la supervivencia, quimiotaxis y diferenciación hematopoyética de las células del cuerpo embriode.

En estudios realizados en cerebros humanos en desarrollo se observó que el cerebro fetal presenta un patrón heterogéneo de receptores CB1. Su expresión es predominantemente límbica y durante el segundo trimestre se observa un nivel elevado en el hipocampo y el complejo amigdalino. Los receptores CB1 también se encuentran en la capa subependimaria de células progenitoras del cerebro adulto. Estos y otros hallazgos permiten sugerir que el sistema endocannabinoide cumple un papel específico en el desarrollo del sistema nervioso humano.

Los niveles de endocannabinoides dependen del equilibrio entre su síntesis, recaptación y degradación. La síntesis de endocannabinoides tiene lugar a partir de lípidos de membrana. En este proceso intervienen enzimas como la diacilglicerol lipasa (DAGL) que posee las isoformas alfa y beta cuya localización varía según el estadio de desarrollo neural. En el embrión se encuentra en los tractos axónicos, mientras que en el cerebro posnatal y adulto se observa en las dendritas. Estos cambios se deberían a la existencia de requerimientos diferentes relacionados con la síntesis de endocannabinoides. La concentración y activación intracelular de las enzimas que sintetizan los endocannabinoides pueden aumentar ante la activación de receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Puede sugerirse entonces que la disponibilidad de endocannabinoides se encuentra regulada por la distribución de las enzimas responsables de su síntesis y degradación y por el efecto de los neurotransmisores sobre sus receptores correspondientes. El 2-AG es el endocannabinoide más abundante durante la vida embrionaria. En cambio, los niveles de AEA aumentan durante el período perinatal. Son necesarios estudios adicionales para determinar la importancia de dichos compuestos durante el desarrollo neural.

El sistema endocannabinoide estaría involucrado en la regulación del destino celular. Según lo observado en modelos murinos, los receptores CB1 disminuyen la proliferación de progenitores neurales en el hipocampo y la zona subventricular. Asimismo, se sugiere que la síntesis local de AEA y 2-AG tiene importancia desde el punto de vista biológico. Los receptores CB1 ubicados en la SVZ/VZ regulan la proliferación de los progenitores piramidales y su ausencia resulta en la inhibición de la proliferación de progenitores neurales corticales. Estos hallazgos coinciden con lo observado en estudios farmacológicos donde la administración del antagonista selectivo CB1 rimonabant resultó en la inhibición de la proliferación de progenitores en la SVZ/VZ.

Los receptores CB2 también regulan el destino de las células progenitoras y la supervivencia celular. Su presencia se observó en células progenitoras indiferenciadas y células madre. En cambio, el nivel de receptores CB2 disminuyó en neuronas diferenciadas. Se sugiere que los receptores CB1 y CB2 favorecen la diferenciación celular hacia linajes diferentes y que los receptores CB2 son proneurogénicos. Si bien se desconoce el mecanismo responsable de los efectos del receptor CB2 sobre la proliferación de los progenitores neurales, se halló que se relaciona con la activación de quinasas reguladas por señales extracelulares y de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa/Akt. La regulación de los progenitores neurales sería importante durante el neurodesarrollo activo, la pérdida neuronal y los trastornos neurodegenerativos. Es posible que los receptores CB2 intervengan en la modulación de la interacción neuroinmune y favorezcan la neurogénesis en presencia de procesos inflamatorios.

Se sugiere que la señalización mediada por los receptores CB1 es necesaria para la maduración y la especificación neuronal. De hecho, en estudios recientes se observó que el sistema endocannabinoide regula en forma activa la diferenciación de las neuronas piramidales de proyección y de las interneuronas gabaérgicas del neocórtex. El déficit de receptores CB1 y de FAAH durante los primeros estadios posnatales afecta la disposición neuronal cortical. Asimismo, la disminución de los niveles de AEA afecta la migración radial de las células neurales.

También se informó que el sistema endocannabinoide se encuentra involucrado en la migración de las interneuronas y que el receptor CB1 es importante para el desarrollo de las neuronas piramidales. El bloqueo de dicho receptor durante la vida intrauterina resulta en la aparición de eferencias corticales aberrantes, entre otros defectos de migración celular. Asimismo, afecta el crecimiento axónico de las neuronas mesencefálicas trigeminales de la médula espinal. Estos hallazgos coinciden con la observación de receptores CB1 en la sustancia blanca del cerebro en desarrollo. En estudios *in vitro* se observó que la AEA estimula el crecimiento axónico e inhibe la ramificación de las neuritas.

Los receptores CB1 también participan en la generación de neuritas y sinapsis. Su estimulación puede favorecer el crecimiento o la retracción neurítica mediante la activación de diferentes vías de señalización. También se observó que la inhibición de la síntesis de 2-AG afecta la expresión de marcadores de las sinapsis glutamatérgicas. La arborización dendrítica y la migración de las interneuronas también se encuentran reguladas por los receptores CB1. De acuerdo con lo antedicho, el sistema endocannabinoide es importante para el control de la migración neuronal, la elongación axónica y la sinaptogénesis mediante la acción del receptor CB1. Las consecuencias de la activación de dicho receptor dependerán del estadio de maduración neuronal, de la localización del receptor, de la actividad de las enzimas que sintetizan los endocannabinoides y de las vías de señalización acopladas.

Los cannabinoides pueden afectar el procesamiento cognitivo y la conducta emocional. Esto se debe a la

interferencia con la regulación fina de la actividad neuronal. El abuso de marihuana puede provocar trastornos de ansiedad, depresión, deterioro cognitivo y psicosis, entre otros cuadros. No obstante, la información se obtuvo en estudios realizados en animales de experimentación. Más allá de esta limitación, debe destacarse que la interferencia con la señalización endocannabinoide durante la etapa de desarrollo cerebral embrionario puede favorecer la aparición de trastornos durante la vida adulta.

Las funciones cognitivas y el estado de ánimo pueden estar modulados por el sistema endocannabinoide, cuya actividad estaría involucrada en la aparición de depresión y trastornos del aprendizaje. En coincidencia, en modelos de depresión y en tejido cerebral de pacientes depresivos se observó que se halla afectada la expresión de AEA, 2-AG y receptores CB-1. Si bien los agonistas cannabinoides tienen efecto ansiolítico y antidepresivo, su utilidad terapéutica se ve limitada por el efecto psicoactivo resultante de la activación de los receptores CB1. Por este motivo se evaluó la utilidad de los agentes que inhiben la captación y degradación de los endocannabinoides con resultados promisorios.

Son necesarios estudios adicionales para identificar el sustrato molecular de los desórdenes cognitivos y la depresión. El efecto de los antidepresivos involucraría la generación de neuronas nuevas. Dado que los endocannabinoides modulan la neurogénesis adulta, es posible que el sistema endocannabinoide se relacione con el efecto antidepresivo. Asimismo, la activación del receptor CB1 induce la proliferación de progenitores neurales en el hipocampo y la zona subventricular. En el cerebro adulto normal, dicha proliferación se correlaciona con un aumento de la astrogliogénesis. En cambio, en presencia de daño cerebral, los endocannabinoides tienen un efecto neuroprotector y favorecerían la neurogénesis.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) modula la plasticidad sináptica y aumenta ante la administración de antidepresivos. El déficit de receptores CB1 se asocia con una disminución de los niveles de BDNF y con un incremento de la vulnerabilidad cerebral ante la excitotoxicidad. Asimismo, la administración de tetrahidrocannabinol aumenta los niveles séricos de BDNF. Lo antedicho permite explicar al menos en parte la interacción entre el sistema endocannabinoide y la depresión.

En diferentes estudios se informó una asociación entre el abuso de marihuana y la aparición de psicosis y esquizofrenia. También se observó una correlación entre la afección del sistema endocannabinoide y la gravedad de los síntomas psicóticos. Los pacientes esquizofrénicos presentan un aumento de los niveles de AEA en el líquido cefalorraquídeo. Dicho nivel se correlaciona inversamente con el grado de síntomas psicóticos. Por lo tanto, se sugiere que la liberación de AEA es un mecanismo adaptativo destinado a contrarrestar el déficit de neurotransmisores asociado con la psicosis. Además, se informó que los polimorfismos del gen del receptor CB1 se correlacionan con el aumento de la probabilidad de psicosis. No obstante, se discute la importancia de dicho hallazgo. Los cambios del sistema endocannabinoide y su influencia sobre la actividad neuronal y el desarrollo cerebral serían importantes respecto de la aparición de esquizofrenia. Esto explicaría el efecto del consumo de marihuana en pacientes psicóticos. Asimismo, se destaca la asociación entre la esquizofrenia y la afección de la neurogénesis del hipocampo y la influencia del sistema endocannabinoide en los procesos relacionados con el neurodesarrollo. Por último, se sugiere la existencia de factores genéticos que pueden explicar la relación entre el consumo de marihuana y la aparición de psicosis.

El sistema endocannabinoide interviene en el desarrollo neural de diferentes modos que dependen del contexto subcelular considerado y del efecto de mecanismos de regulación de la síntesis y degradación de los endocannabinoides. Son

necesarios estudios adicionales para comprender con claridad la importancia de los eventos modulados por los receptores CB1 y el papel del sistema endocannabinoide respecto de la aparición de trastornos neurológicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/109656

13 - Aumento del Índice Cortisol/DHEA en Pacientes con Depresión Resistente al Tratamiento

Markopoulou K, Papadopoulos A, Cleare A y colaboradores

Psychoneuroendocrinology 34(1):19-26, Ene 2009

El eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) es el mediador biológico de la respuesta al estrés y participaría en la etiología de la depresión. Existe una relación entre el estrés y la depresión, cuadro caracterizado por hipercortisolemia con una prueba de supresión con dexametasona no supresora. La deshidroepiandrosterona (DHEA) es un esteroide suprarrenal cuyo nivel disminuye con la edad y el deterioro físico que podría desempeñar un papel en la patogénesis de la depresión. No obstante, los estudios sobre la relación entre el nivel de DHEA y la presencia de depresión arrojaron resultados heterogéneos.

Se informó que los sujetos depresivos presentan un nivel bajo de DHEA que se normaliza al resolverse el cuadro de depresión. En cambio, en otras investigaciones se halló que dicha normalización no es necesaria para la recuperación de los pacientes y que la administración de DHEA tiene un efecto antidepresivo. También se observó que la DHEA tiene un efecto antiglucocorticoideo que protegería de los efectos adversos del cortisol aumentado. De hecho, el índice cortisol/DHEA sería un parámetro adecuado para estimar la actividad glucocorticoidea. El índice se encontraría elevado en caso de depresión debido al aumento del nivel de cortisol o a la disminución de la concentración de DHEA.

En investigaciones efectuadas en pacientes con depresión resistente al tratamiento se sugirió que dicha resistencia se asocia con una resistencia a los glucocorticoides. No obstante, la información al respecto es limitada. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los niveles plasmáticos de cortisol y DHEA en pacientes con depresión resistente al tratamiento, en individuos sanos y en pacientes depresivos hospitalizados que recibieron un tratamiento optimizado. Los autores propusieron que la depresión resistente al tratamiento se asocia con hipercortisolemia y un aumento del índice cortisol/DHEA que se normaliza al administrar un tratamiento.

Participaron 28 pacientes hospitalizados con depresión mayor crónica resistente al tratamiento. La resistencia se definió como la ausencia de respuesta ante la administración de dos o más tratamientos adecuados. También se incluyó un grupo de referencia integrado por 40 individuos sanos de características similares al grupo de pacientes en términos de edad, sexo e índice de masa corporal.

El diagnóstico de depresión mayor se corroboró mediante la aplicación de la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID). Además, se aplicó la SCID-II para evaluar la presencia de trastornos de la personalidad, que se verificó en la mayoría de los pacientes. La media de edad de inicio de la depresión, de duración total del episodio depresivo actual y de duración total de la enfermedad fue de 33 años, 38 meses y 18 años, respectivamente. Un total de 15 pacientes presentaron comorbilidad con trastornos de ansiedad, bulimia nerviosa y distimia, entre otros.

La evaluación de los enfermos también incluyó la aplicación de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), la *Mini*

Mental State Examination (MMSE), el *Beck Anxiety Inventory* (BAI), el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) y el *Recent Life Changes Questionnaire* (RLCQ). Las evaluaciones se llevaron a cabo antes y después del tratamiento antidepressivo administrado. Este incluyó antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, hormonas tiroideas y benzodiazepinas. Sólo 3 de los 28 pacientes no habían recibido tratamientos con anterioridad.

Para evaluar los niveles plasmáticos de cortisol y DHEA se tomaron muestras de sangre en ayunas. Por último, se valoró la estabilidad del índice cortisol/DHEA a medida que transcurrió el tiempo. Esta última evaluación sólo se llevó a cabo en 15 integrantes del grupo de referencia.

Los niveles de cortisol y el índice cortisol/DHEA fueron significativamente más elevados en los pacientes en comparación con el grupo de referencia. No se verificó la misma diferencia respecto de la concentración de DHEA. No se halló una correlación significativa entre los resultados de los cuestionarios aplicados y los niveles de cortisol y DHEA o el índice cortisol/DHEA. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a los parámetros evaluados entre los pacientes con trastornos del eje II y aquellos sin dichos trastornos.

El 50% de los enfermos reunió los criterios de respuesta al tratamiento. La aplicación de dicho tratamiento se asoció con una disminución significativa del nivel de cortisol pero no de DHEA o del índice cortisol/DHEA. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que respondieron al tratamiento y los que no lo hicieron en cuanto al nivel inicial de cortisol. En cambio, el nivel inicial de DHEA fue inferior entre los pacientes que respondieron al tratamiento. Dicha diferencia no resultó significativa luego de finalizado. El índice cortisol/DHEA observado al inicio del estudio fue más elevado en los pacientes que respondieron al tratamiento y se mantuvo elevado en el momento del alta.

No se observó una disminución significativa del nivel de cortisol o un cambio significativo del nivel de DHEA o del índice cortisol/DHEA luego del tratamiento en presencia o ausencia de respuesta. Es decir, los pacientes que respondieron al tratamiento no difirieron significativamente de quienes no lo hicieron en cuanto al índice cortisol/DHEA. Tampoco se observó una diferencia significativa entre ambos respecto de la proporción de individuos que presentaban un trastorno del eje II o del nivel de resistencia previa al tratamiento. Luego de finalizado éste se observó que los sujetos que respondieron recibieron lamotrigina en mayor medida que quienes no presentaron respuesta, en tanto que este último grupo recibió litio con mayor frecuencia en comparación con los primeros.

Las drogas administradas no afectaron significativamente los niveles hormonales en el grupo de pacientes. Lo mismo se verificó al analizar el efecto del tabaquismo, el sexo y la presencia de comorbilidades médicas. En cuanto al grupo de referencia, se observó que las mujeres presentaron niveles inferiores de cortisol en comparación con los hombres. Además, se halló una correlación negativa entre el cortisol y el índice de masa corporal y una correlación inversa entre la DHEA y la edad. La evaluación de los niveles hormonales a medida que transcurrió el tiempo indicó una variación de los niveles de cortisol que se acompañó por un cambio similar de los de DHEA. Por lo tanto, no se observó una modificación del índice cortisol/DHEA con el correr del tiempo.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con depresión resistente al tratamiento presentan un aumento del nivel de cortisol y del índice cortisol/DHEA en comparación con los sujetos sanos. No obstante, no se observó un incremento del nivel de DHEA, esteroide con efecto antiglucocorticoideo. Es decir, la depresión resistente se asociaría con un exceso de la actividad glucocorticoidea neta. Los hallazgos mencionados coinciden con lo informado en estudios anteriores. Se

desconoce el papel de dichos resultados respecto de la respuesta y la resistencia al tratamiento.

Los niveles iniciales de DHEA fueron significativamente más bajos en aquellos pacientes que respondieron al tratamiento. Asimismo, el índice cortisol/DHEA fue más elevado en los pacientes con respuesta tanto antes como después del tratamiento. No obstante, no se observó un aumento significativo del nivel de DHEA asociado con la respuesta al tratamiento. Resulta llamativa la diferencia registrada entre los pacientes con respuesta y sin ella en cuanto al índice cortisol/DHEA ya que el valor inicial de cortisol fue similar en ambos grupos.

Los autores postulan que el índice cortisol/DHEA podría ser un parámetro más adecuado en términos de estabilidad y accesibilidad en comparación con el cortisol. Si bien el empleo de índices de evaluación es frecuente en diferentes campos de la medicina, debe considerarse que los parámetros que los integran pueden variar en respuesta a factores diferentes. Es decir, es importante comprender las características de cada uno de los factores que integran los índices, que pueden permanecer estables a pesar de la variación significativa de sus componentes. Son necesarios estudios adicionales para conocer la relación entre el índice cortisol/DHEA y el funcionamiento del eje HHS.

En el presente estudio se evaluó el nivel de DHEA en lugar del de DHEAS. Esto se debe a que en comparación con la concentración sanguínea, la proporción de DHEAS que se aloja en el líquido cefalorraquídeo es inferior en comparación con la de DHEA. Además, el cambio de los niveles de DHEAS ante la administración de adrenocorticotrofina y su hormona liberadora es muy inferior frente al observado con DHEA. Por último, se halló que sólo la DHEA permite diferenciar a los pacientes depresivos de los individuos sanos.

La interpretación de la asociación entre la respuesta al tratamiento y el índice cortisol/DHEA no resulta simple. Los pacientes con depresión resistente al tratamiento presentaron un aumento del índice cortisol/DHEA. Esto podría deberse a la mayor afectación biológica y vincularse con factores como la personalidad y el contexto social o laboral, entre otros. El tratamiento administrado a los pacientes con depresión resistente fue principalmente de tipo biológico y la respuesta observada podría verse favorecida por la presencia de una afectación biológica más significativa. No obstante, el tratamiento no se asoció con la normalización del índice cortisol/DHEA, que permaneció elevado hasta el alta hospitalaria. Los hallazgos mencionados coinciden con lo informado en estudios previos.

Entre las limitaciones de esta investigación los autores destacan que no se tuvo en cuenta la medicación empleada por los participantes, que podría haber influenciado los resultados obtenidos. Además, son necesarios estudios adicionales para evaluar las características biológicas de los sujetos con depresión resistente en comorbilidad con trastornos del eje II ya que la cantidad de pacientes incluida en el presente trabajo fue escasa. Por último, se recomienda efectuar estudios adicionales en los cuales las muestras de sangre no se tomen un solo día, sino que se repitan en días diferentes.

El funcionamiento del eje HHS se encuentra afectado en presencia de depresión resistente al tratamiento. Del mismo modo, los pacientes con depresión resistente presentan un aumento del índice cortisol/DHEA. Dicho índice sería importante para predecir la respuesta al tratamiento. Los resultados obtenidos pueden ser de utilidad para identificar a los pacientes depresivos que requerirán una terapéutica más intensiva.

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo de la sección Artículos seleccionados se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes características se corresponde con el trastorno bipolar?	A) Disminución del volumen cerebral global y prefrontal. B) Dilatación de los ventrículos laterales. C) Aumento del volumen del globo pálido. D) Todas son correctas.
2	Señale la opción correcta sobre el empleo de inhibidores de la colinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer:	A) Puede considerarse de primera línea en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos. B) No es útil en caso de síntomas neuropsiquiátricos. C) Empeora los síntomas neuropsiquiátricos. D) Es de segunda línea en caso de síntomas neuropsiquiátricos.
3	¿Cuál de las siguientes drogas brinda resultados superiores en términos de respuesta y remisión en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia?	A) Haloperidol en dosis bajas. B) Haloperidol, sin importar la dosis que se administre. C) Amisulprida, olanzapina o ziprasidona. D) Todas las drogas brindan ventajas similares.
4	Señale la opción correcta sobre la utilidad de la olanzapina en pacientes bipolares que cursan episodios mixtos:	A) Nunca es útil. B) Empeora el cuadro clínico. C) Es útil en pacientes con episodio mixto que no responden adecuadamente a la monoterapia con divalproato. D) Sólo es útil en pacientes que responden a la monoterapia con divalproato.
5	¿Cuál de las siguientes opciones es correcta sobre la atomoxetina?	A) Su administración no es segura. B) Afecta significativamente la velocidad de crecimiento de los pacientes. C) No afectaría la velocidad de crecimiento de los pacientes. D) No es bien tolerada.
6	Señale la opción correcta sobre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):	A) La información disponible permite afirmar que los ISRS disminuyen la densidad ósea. B) No existen datos claros acerca de la influencia del sistema serotoninérgico sobre la regulación del tejido óseo. C) Existe información clara sobre la influencia del sistema serotoninérgico sobre la regulación del tejido óseo. D) Está comprobado que los ISRS mejoran la densidad ósea.
7	¿Qué efecto tiene la administración de duloxetina en pacientes ancianos con depresión mayor recurrente y artritis?	A) Provoca la disminución significativa del dolor. B) Nunca modifica el nivel de dolor. C) Empeora el dolor, pero mejora la depresión. D) No es eficaz en ancianos.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas son correctas.	El trastorno bipolar se asocia con una disminución del volumen cerebral global y prefrontal y con dilatación de los ventrículos laterales y un aumento del volumen del globo pálido en comparación con lo observado en individuos sanos.	D
2	Puede considerarse de primera línea en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos.	Puede considerarse de primera línea en caso de síntomas neuropsiquiátricos asociados con la enfermedad de Alzheimer ya que no se dispone de alternativas terapéuticas más seguras y eficaces.	A
3	Amisulprida, olanzapina o ziprasidona.	La administración de amisulprida, olanzapina y ziprasidona en pacientes que cursan un primer episodio de esquizofrenia se asoció con resultados más favorables en términos de respuesta y remisión en comparación con el tratamiento con dosis bajas de haloperidol.	C
4	Es útil en pacientes con episodio mixto que no responden adecuadamente a la monoterapia con divalproato.	El tratamiento combinado con divalproato y olanzapina resulta en una mejora significativa del cuadro clínico en pacientes bipolares que cursan episodios mixtos y no responden adecuadamente a la monoterapia con el estabilizador del estado de ánimo.	C
5	No afectaría la velocidad de crecimiento de los pacientes.	La administración de atomoxetina resulta bien tolerada y segura y no afectaría la velocidad de crecimiento de los pacientes.	C
6	No existen datos claros acerca de la influencia del sistema serotoninérgico sobre la regulación del tejido óseo.	No existen datos claros acerca de la influencia del sistema serotoninérgico sobre la regulación del tejido óseo. La información disponible no permite obtener conclusiones definitivas en cuanto al efecto de los ISRS sobre dicha regulación.	B
7	Provoca la disminución significativa del dolor.	El tratamiento con duloxetina provoca la reducción significativa del dolor observado en los pacientes ancianos con depresión mayor recurrente y artritis. Asimismo, disminuye significativamente los síntomas depresivos.	A