

Serie Salud Mental

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

Volumen 13, Número 2, Abril 2011

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

Artículos distinguidos

A - Falacias, Controversias y Realidades acerca del Consumo de Marihuana
Agustin Madoz-Gúrpide, SIIC.....4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Análisis Cruzado del Genoma Completo en la Esquizofrenia, el Trastorno Bipolar y la Depresión
Huang J, Perlis RH, Smoller JW y colaboradores
American Journal of Psychiatry 167:1254-1263, 2010.....10

2 - Valor Predictivo de los Cambios Tempranos del Nivel de Triglicéridos y del Peso Corporal a Largo Plazo Respecto de los Cambios Metabólicos Asociados con la Administración de Olanzapina, Ziprasidona o Aripiprazol en la Esquizofrenia y el Trastorno Esquizoafectivo
Hoffmann VP, Case M, Conley RR y colaboradores
Journal of Psychopharmacology 30(6):656-660, Dic2010.....11

3 - Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Apatía en la Enfermedad de Alzheimer
Robert PH, Mulin E, Malléa P y David R
CNS Neuroscience & Therapeutics 16(5):263-271, Oct2010.....13

4 - Aumento de la Interrupción de la Olanzapina y de la Utilización de Recursos de Salud Posterior a un Cambio de las Políticas de Medicaid
Signorovitch J, Birnbaum H, Ball DE y colaboradores
Journal of Clinical Psychiatry Ene2011.....14

5 - Diferencias entre Niños y Adolescentes en la Respuesta a la Atomoxetina y la Correlación entre la Calidad de Vida Relacionada con la Salud y los Síntomas Principales del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Metanálisis de 5 Estudios de Atomoxetina
Wehmeier PM, Schacht A, Harpin V y colaboradores
Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 4(30), 2010.....16

6 - Duloxetina en el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada
Kornstein SG, Russel JM, Ball SG y colaboradores
Expert Review of Neurotherapeutics 9(2):155-165, Feb2009.....17

7 - Predictores de Persistencia del Tratamiento con Duloxetina en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor
Gelwicks S, Faries DE, Liu X
Health Outcomes Research in Medicine 2011.....19

Novedades seleccionadas

8 - Signos Neurológicos Sutiles en Personalidades Esquizotípicas y su Relación con la Esquizofrenia
Chan RC, Wang Y, Manschreck TC y colaboradores
Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 44(9):800-804, Sep2010.....22

9 - Asociación entre el Trastorno de Ansiedad Generalizada y el Pronóstico Desfavorable en la Enfermedad Coronaria
Martens EJ, de Jonge P, Whooley MA y colaboradores
Archives of General Psychiatry 67(7):750-758, Jul2010.....22

10 - Utilidad del Raloxifeno en Mujeres Posmenopáusicas con Esquizofrenia
Kulkarni J, Gurvich C, Davis SR y colaboradores
Psychoneuroendocrinology 35(8):1142-1147, Sep2010.....24

Más novedades..... 25-27

Contacto Directo..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas Correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	A, 6, 11
Cardiología	9
Climaterio y Menopausia	10
Educación Médica	A
Endocrinología y Metabolismo	10
Enfermedades Degenerativas	3
Enfermería	13
Epidemiología	A
Farmacoeconomía	12
Farmacología	2, 4-7, 10, 12
Farmacología Clínica	2, 4, 5, 7
Genética Humana	1
Geriatría	3, 13
Gerontopsiquiatría	3, 13
Medicina Familiar	A, 6, 11
Medicina Farmacéutica	2, 4-7
Medicina Interna	A, 9
Neurología	3, 8, 13
Nutrición	11
Obstetricia y Ginecología	10
Pediatría	A
Psicofarmacología	2, 4, 5, 7, 12, 13
Psiquiatría Clínica de Adultos	1, 2, 6-12
Psiquiatría Infantojuvenil	5, 11
Salud Pública	4, 12
Toxicología	A
Trastornos de la Conducta Alimentaria	11





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato,
Arturo Arrighi, Laura Astarloa †,
Michel Battouni, 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. Larguía, Antonio Lorusso,
Néstor P. Marchant, Olindo Martino,
Carlos Mautalén, Pablo Mazure,
José María Méndez Ribas, Alberto
Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de
Zan, Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo
Sergio Pasqualini, Santiago
Pavlovsky, Jorge A. Pihue †,
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 Valentinuzzi, Eduardo
Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto
Yunes, Ezio Zufardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite.

Hecho el depósito que establece la ley
N° 11723. Los textos que en esta publicación
se editan expresan la opinión de sus firmantes
o de los autores que han redactado los
artículos originales. Trabajos Distinguidos/
Trabalhos Destacados y Temas Maestros son
marcas y procedimientos 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
Andrés Zubrzycki

Comité de Expertos

(en actualización)

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

Fuentes Científicas

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

Journal of Neuropsychiatry and Clinical
Neurosciences
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of Psychopharmacology
Journal of Sex Research
Journal of Studies on Alcohol
Journal of the American Academy of Child and
Adolescent Psychiatry
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the European College of
Neuropsychopharmacology
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Neurology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Psiquis
Psychiatric Annals
Psychiatric Bulletin
Psychiatric Rehabilitation Journal
Psychiatry
Psychiatry Research-Neuroimaging
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
Psychology and Psychotherapy-Theory Research
and Practice
Psychosomatics
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Clínica Psicológica
Revista de la Asociación Española de
Neuropsiquiatría
Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana
Salud(i)Ciencia – SIIC
Schizophrenia Bulletin
Science & Medicine
Scientific American
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 - Falacias, Controversias y Realidades acerca del Consumo de Marihuana

Agustín Madoz-Gúrpide, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Psiquiatra Adjunto de los Servicios de Salud Mental del Distrito de San Blas, Psiquiatría General, Centro de Salud Mental San Blas, Madrid, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/10226032a.htm



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Cannabis is currently, among the illicit drugs, the most frequently used substance in developed societies, just behind legal alcohol and tobacco. Although polls among users indicate a satisfactory knowledge of the effects that cannabis use produces, health professionals who treat substance users perceive that information is clearly biased, scarce, and even incorrect. Unfortunately, misinformation is also frequent in some professionals, as well as in educators and parents of young consumers. In this article a series of controversies concerning cannabis use and its consequences are scientifically approached. Our aim is to clarify the whole body of information, with special emphasis taken in prevention and treatment. Additionally, we intend to call the attention to the fact that cannabis use is a very serious problem not only for its prevalence but also for its consequences.

Resumen

La marihuana es la droga ilegal más ampliamente consumida a nivel mundial, tan sólo por detrás de las legales alcohol y tabaco. A pesar de que las encuestas entre usuarios señalan un buen conocimiento de los efectos que produce, la impresión de los profesionales que atienden a los consumidores es que tal información es claramente escasa, parcial, cuando no directamente incorrecta. Lamentablemente, esta misma desinformación se advierte en algunos profesionales que atienden a los pacientes, o entre educadores y padres de jóvenes consumidores. En el presente artículo se abordan de manera científica una serie de controversias respecto del consumo de marihuana y sus consecuencias, con el objetivo de clarificar la información y ayudar a la prevención y tratamiento del consumo de dicha sustancia. Se persigue, igualmente, llamar la atención sobre la gravedad de su consumo, no sólo en cuanto a prevalencia sino también en cuanto a sus consecuencias.

Introducción y relevancia del problema

A nivel mundial y entre la población general de 15 a 64 años, la marihuana continúa siendo la droga ilegal más consumida (después del tabaco y el alcohol). A nivel mundial se estima que el número total de personas que consumieron marihuana por lo menos una vez en 2007 varía entre 143 millones y 190 millones.¹ Según estimaciones conservadoras, la prevalencia a lo largo de la vida en la población europea es de más de 70 millones, lo cual corresponde a más de una de cada cinco personas de entre 15 y 64 años. Se estima que alrededor de 23 millones de europeos han consumido marihuana en el último año, lo que corresponde a una prevalencia del 7% de las personas con una edad comprendida entre los 15 y los 64 años. Cerca de 12.5 millones de europeos han consumido esta droga en el último mes.²

El consumo de marihuana se concentra principalmente entre los jóvenes (15-34 años), los que tienen entre 15 y 24 años son los que generalmente presentan los niveles más altos de consumo. Como media, el 31% de todos los jóvenes europeos adultos (entre 15 y 34 años) ha consumido marihuana alguna vez, mientras que el 13% lo ha hecho durante el último año y un 7% durante el último mes.² En un estudio reciente en la

población escolar española³ (entre 14 y 18 años), se estima una prevalencia durante su vida del 35.2%; una prevalencia en el último año del 30.1%, así como la prevalencia del 20.1% en el último mes. Al igual que en la población general, los hombres consumen más que las mujeres. Cabe destacar que el consumo de marihuana diario afecta al 3.2% de los estudiantes (4.5% si son varones y 1.9% si son mujeres). La edad promedio para el inicio del consumo de marihuana es baja (la menor entre las drogas ilegales: 14.6 años), y la proporción de sujetos que consumen la sustancia aumenta con la edad, hasta su máximo a los 18 años (prevalencia del 46.9% en el último año; prevalencia en los últimos 30 días de casi un tercio de los encuestados).

La marihuana es una sustancia asociada frecuentemente con ambientes de ocio y esparcimiento, cuyo consumo suele acompañarse del de otras sustancias, en especial alcohol y tabaco, así como éxtasis, alucinógenos, cocaína, entre otras.¹⁻⁴

Una tendencia que parece confirmarse tanto a nivel mundial como europeo, es un cierto estancamiento si no una disminución, tras unos años de incremento en el consumo, a partir de 2003-2005.^{1,2}

Otro parámetro de interés que nos permite conocer la relevancia del problema es el número y cantidad de incautaciones. Dicho dato no resulta fácil de clarificar para este tipo de droga, ya que buena parte de su producción es local e incluso individual. En 2007 las incautaciones totales de hierba de marihuana ascendieron a 5 557 toneladas métricas, un incremento de aproximadamente el 7% respecto del año anterior. Las incautaciones de resina de marihuana aumentaron alrededor del 29%, a 1 300 toneladas métricas. Además, en 2007 se incautaron pequeñas cantidades de aceite de marihuana.¹ La marihuana es la droga ilegal que más a menudo se menciona en los informes policiales por infracciones a la legislación antidroga (60%) en Europa, y los delitos relacionados con esta droga en la Unión Europea se han incrementado en promedio un 34% entre 2001 y 2006.²

Otro parámetro que habla de su amplia utilización es el porcentaje de asistencias que genera en urgencias (en 2005 se citaba la marihuana en el 27.9%), bien como droga principal, bien en concomitancia con otras sustancias.⁵

Igualmente, el porcentaje de demanda de tratamiento que supone es un buen indicador de la importancia de su consumo. En Europa, aproximadamente en el 21% de las 390 000 demandas de tratamiento declaradas en 2006 (28% para primeros tratamientos) se menciona la marihuana como la principal razón para iniciar la terapia.² No obstante, este dato hay que tomarlo con precaución, debido a la variabilidad entre los países. Sea como fuere, es un motivo frecuente para solicitar tratamiento, bien como primera opción, bien como parte de un policonsumo. En general se trata de sujetos jóvenes (media de edad de 24 años), predominantemente varones, con un porcentaje del 67% que señala la marihuana como droga principal (que llega al 80% en poblaciones adolescentes). No suele haber grandes problemas de integración pero sí consecuencias en el ámbito escolar y familiar. Entre los solicitantes se habla de tres grandes grupos: quienes consumen de manera regular e intensiva (40%), quienes la utilizan de forma puntual (30%) y quienes la usan no a diario pero sí varios días por semana (30%).²

Percepción del riesgo, disponibilidad e información

En una encuesta europea sobre percepción de riesgo entre jóvenes, se encontraron grandes divergencias en función del país de origen. El 40% de los encuestados opinaba que existía un alto riesgo asociado con el consumo de esta droga, mientras que prácticamente el mismo porcentaje (43%) consideraba que el consumo de marihuana representaba un "riesgo medio para la salud", comparable en líneas generales con los riesgos derivados del tabaquismo.^{2,6}

Actualmente, el consumo de marihuana parece haber dejado de ser estimado poco menos grave o similar al de tabaco, a considerarse más peligroso, tanto el consumo esporádico como el habitual. Entre la población escolar, también habría un cierto incremento de la percepción de riesgo asociada. Un 54.8% de los estudiantes creen que el consumo esporádico de marihuana puede ser riesgoso, porcentaje que aumenta al 88.3% para el consumo habitual.³

El 39% de los encuestados en la población general en España considera que es fácil conseguir marihuana en el plazo de 24 horas.⁷ Igualmente, y en teoría, la percepción de los estudiantes acerca de la disponibilidad de drogas parece haberse visto disminuida, pero no es menos cierto que el porcentaje de quienes dicen poder conseguir marihuana en un plazo de 24 horas continúa siendo elevado (63.0%).³

Una amplia mayoría de los estudiantes (85.7%) se consideran suficientemente informados sobre las drogas, sus efectos y los problemas asociados.³ Esta información les llega desde internet, la familia, los colegios o las charlas.⁸ Llama poderosamente la atención el peso que, tanto la población general como la de edad estudiantil, depositan en las charlas estudiantiles y la información recibida por parte de familiares. La población general cree que es la vía más adecuada para lograr información⁷ y los estudiantes consideran que están bien informados sobre el consumo y sus riesgos.³ No obstante, en ninguna encuesta se detalla el contenido de esa información, ni quiénes la dan o la reciben. Y lo que es más preocupante, el contacto diario y la realidad clínica demuestran abiertamente que la información recibida es claramente insuficiente, que deja aspectos esenciales sin abordar, y que no está siendo eficaz en la reducción real del consumo ni sus consecuencias. Sería necesario, por tanto, un mayor esfuerzo de sistematización y complementación de dicha información, si se aspira a que cumpla sus objetivos reales.

Falacias y controversias sobre el consumo de marihuana

La marihuana es una droga blanda de escasas consecuencias físicas y psicopatológicas

A pesar de las campañas de formación, existe la creencia falsa y extendida de que la marihuana es una droga blanda, esto es, una sustancia con escasas y pasajeras repercusiones clínicas. Dicha percepción es incluso mayor en los segmentos jóvenes de la población, probablemente los más predispuestos a padecer las consecuencias negativas.

Es evidente sin embargo que existen consecuencias no sólo físicas sino también psicopatológicas, algunas de mucha gravedad, que conviene valorar.^{8,9}

En general,¹⁰ los efectos agudos de la marihuana sobre el sistema nervioso central son muy variables entre las personas y dependen de la dosis, del contenido de tetrahidrocanabinol (THC), de la proporción tetrahidrocanabinol/canabidiol (THC/CBD), de la forma de administración, así como de la personalidad, las expectativas y experiencia previa del sujeto, y también del contexto en que se consume. Generalmente produce un efecto bifásico, con una primera fase de estimulación (euforia, bienestar, aumento de la percepción, ansiedad), seguida de un período de sedación y somnolencia.⁸

Se produce una agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como una ligera distorsión del espacio y del tiempo. También aparece risa fácil, locuacidad y aumento del apetito. Paralelamente se altera la memoria reciente¹¹ y existe dificultad en la concentración, disminución de la atención e incoordinación motora.¹⁰

En algunos sujetos puede aparecer ansiedad, disforia, síntomas paranoides, pánico, los que habitualmente desaparecen de forma espontánea en pocas horas.

La intoxicación aguda por marihuana puede cursar con un episodio psicótico agudo que se caracteriza por ideas delirantes, alucinaciones, confusión, amnesia, ansiedad y agitación. Otros efectos habituales agudos del consumo de marihuana son la analgesia, la inducción del sueño y el aumento del apetito, si bien algunos de estos síntomas disminuyen con el uso habitual.⁸

Más específicamente se advierten efectos cognitivos que afectan el rendimiento psicomotor y la conducción de vehículos.¹² Se señala, por ejemplo, que el consumo agudo de marihuana provoca alteraciones de funciones cognitivas como

atención, memoria,¹¹ percepción, resolución de problemas, así como enlentecimiento en la velocidad de reacción, dificultades de concentración, dificultad para la coordinación motora, similar a la que producen el consumo de alcohol y las benzodiazepinas.

El consumo de marihuana causa una alteración de la mayoría de sistemas del organismo.^{8,10} Provoca, por ejemplo, aumento de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial y del gasto cardíaco; enrojecimiento de las conjuntivas; sequedad de boca y ojos, dificultad de acomodación y disminución del reflejo pupilar, disminución de la presión intraocular; broncodilatación; alteraciones en la inmunidad celular; relajación muscular; reducción del peristaltismo intestinal, enlentecimiento del vaciado gástrico, efecto antiemético (aunque puede producir hiperemesis¹³), disminución de las hormonas sexuales.^{4,8,10}

Las consecuencias psicopatológicas son, probablemente, las menos valoradas por los consumidores, pero las más claramente informadas por los clínicos que atienden a estos pacientes. El consumo de marihuana puede provocar per se, o facilitar, la aparición de toda una serie de cuadros psicopatológicos, algunos de mucha gravedad, que merecen ser recordados.^{8,10,14} Además de la situación de abuso y dependencia, abordada específicamente más adelante, se demostró que el consumo de marihuana puede provocar trastornos de ansiedad (los más frecuentes, junto con los trastornos afectivos).¹⁵⁻¹⁷ Es habitual percibirlos en el consumo agudo (se calcula que hasta el 22% de los consumidores pueden experimentar dichas manifestaciones clínicas). En ocasiones se acompaña de ideación referencial. Son frecuentes las crisis de pánico. También son frecuentes los trastornos afectivos¹⁶⁻¹⁸ (los últimos estudios señalan una relación entre consumo de marihuana y depresión, en la línea de que la marihuana podría facilitar los cuadros afectivos¹⁹), el incremento del riesgo para provocar fases depresivas y sobre todo maníacas en el trastorno bipolar,^{20,21} así como facilitar la recaída y favorecer la aparición de manifestaciones psicóticas en dicha enfermedad. Está demostrada, además, la relación que la marihuana tiene con los trastornos psicóticos.²²⁻²⁵ Es éste un aspecto esencial que ha dado pie a numerosas interpretaciones. Existen una serie de hallazgos innegables, como la presencia de manifestaciones psicóticas (desrealización, ideación referencial, etc.) entre consumidores puntuales de marihuana; la aparición de cuadros de psicosis breve, y la alta relación entre esquizofrenia y consumo de marihuana en sujetos vulnerables. Este dato es más llamativo si se ha producido un inicio precoz en el consumo y la cantidad ha sido elevada y continua en el tiempo. Esto tendría que ver con la alteración del desarrollo cerebral, que es más sensible a edades tempranas. Por otra parte, el consumo de marihuana es frecuente en pacientes ya diagnosticados de esquizofrenia y provoca un empeoramiento clínico y menor adhesión terapéutica. Sea cual fuere la relación,^{22,26} lo que parece claro es que, por lo menos, el riesgo de psicosis se duplica con el consumo de marihuana.^{14,27} Otros cuadros psicopatológicos relacionados con el consumo de marihuana son el síndrome amotivacional (si bien quedan dudas sobre si es un cuadro con entidad per se o un cuadro de intoxicación crónica por el consumo continuado,²⁸ es fácil describir una fenomenología consistente en un deterioro en la personalidad del sujeto, pérdida de energía y abulia, con importante limitación de las actividades habituales), intoxicación, delirio, flashback y cambios o trastornos de personalidad.¹⁰

Junto a estos cuadros físicos y psicopatológicos merecen especial mención las consecuencias neuropsicológicas.^{8,10,29} El consumo puntual de marihuana puede producir alteraciones cognitivas. En los últimos años se está prestando especial atención al daño que provoca su consumo habitual. Se han descrito alteraciones de la memoria,¹¹ atención, velocidad psicomotora,³⁰ así como de funciones ejecutivas (toma de decisiones, inhibición de impulsos y respuestas irrelevantes, flexibilidad mental³¹). Este tipo de daño sería de mayor importancia en aquellos sujetos que se inician jóvenes en el consumo de marihuana y lo mantienen elevado y frecuente. Si bien parece que al menos en parte estos efectos serían reversibles, comienzan a aparecer voces discrepantes en este sentido.¹⁰ Son este tipo de daños los que condicionan de manera importante en la población estudiantil el fracaso escolar y el rendimiento bajo. Suele asociarse además con un estado amotivacional y apático.

Sobre la capacidad adictógena: la marihuana no genera abuso ni dependencia como tal

Este es uno de los aspectos más conflictivos a la hora de abordar el consumo de marihuana. Existe cierta percepción engañosa de droga segura y con escaso riesgo de producir tanto dependencia como enfermedades de gravedad. Hoy es evidente que el uso continuado de marihuana puede llevar al consumo perjudicial, al abuso y a la dependencia de la sustancia.^{8,10,32,33} La vía final para explicar la dependencia es común a la de otras drogas, a través del sistema de recompensa mediado por la dopamina.³⁴

Se calcula, según datos de las encuestas europeas, que de todas las personas de entre 15 y 64 años que han consumido marihuana alguna vez en la vida, el 30% lo ha hecho durante el último año. Sin embargo, de entre todas las personas que han consumido la droga durante el último año, un promedio del 56% lo ha hecho durante el último mes. No obstante, no dejan de ser datos significativos en cuanto a su magnitud. La estimación de las pautas de consumo intensivo y a largo plazo representa un tema importante para la salud pública. El consumo diario o casi diario (20 días o más durante los últimos 30 días) puede ser un indicador de consumo intensivo. Se estima que más del 1% de los adultos europeos, alrededor de 4 millones de personas, consume marihuana diariamente o casi diariamente. La mayoría de estos consumidores, unos 3 millones, tiene entre 15 y 34 años, lo cual representa aproximadamente del 2% al 2.5% del total de europeos clasificables dentro de este grupo de edad. El consumo reiterado de marihuana puede permanecer relativamente estable durante largos períodos, incluso entre los consumidores jóvenes. Un estudio de publicación reciente y de seguimiento de diez años de una cohorte de personas de entre 14 y 24 años de edad, demostró que de los que habían consumido marihuana repetidamente (cinco o más veces a lo largo de la vida) al principio del período de estudio, un porcentaje elevado continuaba consumiendo la droga (el 56% de ellos después de cuatro años, y el 46% diez años después).³⁵ Así pues, no se trata de una droga que remita en su consumo espontáneamente y en toda la población, antes bien, quedan grupos, principalmente entre adultos jóvenes, de sujetos que utilizan de manera diaria e intensiva la marihuana.

Dependencia, abuso, tolerancia y abstinencia

Por dependencia entendemos la necesidad imperiosa de consumir, con pérdida de control sobre el hábito y alteraciones

conductuales encaminadas a obtener la droga.³⁶ Es cierto que el riesgo de dependencia de la marihuana es el más bajo entre las drogas conocidas. Pero no por ello desaparece, máxime en poblaciones jóvenes.³² Se calcula que, en general, entre el 7% y 10% de los consumidores de marihuana tendrán dependencia de la droga.⁸ Se calcula que entre el 2% y 4% de los que se inician en el hábito presentan dependencia en los primeros dos años de consumo. De manera general, se estima en 1.5% a 2.5% la dependencia de la marihuana a lo largo de la vida. Algunos autores³⁷ dan cifras del 2.5% en encuestas de más de 40 000 personas de la población general. En 2006, se señalan tasas de abuso de hasta 7.2%, y 1.3% de dependencia a lo largo de la vida.³⁸

En este mismo sentido cabe concretar la implicación de la marihuana en otros dos términos relacionados, como son la abstinencia y la tolerancia, que se suelen citar como parte de la dependencia de sustancias.^{39,40}

La tolerancia como tal es poco frecuente en la marihuana, al menos desde un punto de vista subjetivo. Objetivamente, sí se registra necesidad de incrementar la dosis para alcanzar ciertos efectos físicos: taquicardia, descenso de la presión intraocular.^{33,41}

Al igual que el concepto de dependencia (menos el de abuso), la abstinencia a la marihuana ha sido un capítulo muy discutido en los sistemas de clasificación. Esto era debido en parte a su escasa presentación, o más probablemente, a la levedad de sus manifestaciones clínicas comparadas con las de otras sustancias. No obstante, se calcula que en el 50% de los consumidores intensos y en el 15% de los usuarios habituales, es frecuente la aparición de cuadros llamativos de irritabilidad, insomnio, pesadillas, ansiedad, disminución del apetito, síntomas autonómicos como sudoración, temblor e hipertermia, así como deseo intenso de consumir.⁴²

La edad de inicio en el consumo no tiene relevancia clínica ni pronóstica

El consumo de marihuana a edad temprana es especialmente relevante sobre el desarrollo neurológico (vulnerabilidad), ya que puede provocar una serie de cambios neurobiológicos que pueden repercutir de manera grave e incluso irreparable.^{4,43} Así, se confirma que el inicio temprano se relaciona con mayor psicopatología, con mayor riesgo de dependencia de la marihuana⁴⁴ o de otras drogas en el futuro,³² y con mayor riesgo de recaídas. Asimismo y de manera especialmente notable, el inicio temprano en el consumo de marihuana se relaciona con mayores déficits neuropsicológicos y de rendimiento,³² así como, en consecuencia, mayores alteraciones conductuales^{12,45} (que en los adolescentes se pueden plasmar en mayor fracaso escolar, depresión, etc.) y con la aparición de psicosis.

El consumo de marihuana no guarda relación con el posterior consumo de otras sustancias: la "puerta de entrada"

Es un tema de franca controversia, que tiene argumentos tanto a favor como en contra.^{4,10,41} Es verdad que la marihuana es una droga de uso muy extendido y que la gran mayoría de los consumidores no presentará adicción posterior a otras drogas. Pero no es menos cierto que el policonsumo es la norma más que la excepción en el uso de marihuana, frecuentemente junto con alcohol y tabaco, pero también con otras drogas ilegales. Es más, casi todos los consumidores de cocaína y heroína han tomado en algún momento previo marihuana; los consumidores regulares e intensivos de

marihuana más frecuentemente consumen heroína, cocaína o ambas, y cuanto más temprano es el inicio en la marihuana, tanto mayor el riesgo de otras dependencias.³²

En cualquier caso, probablemente estemos hablando de factores de vulnerabilidad personal que faciliten no sólo la dependencia de la marihuana, sino la transición a otro tipo de dependencias.⁹ Dichos factores de vulnerabilidad, que cuentan con un importante componente genético, se verían modificados por factores de riesgo y de protección biológicos y sociales,⁴⁶ que determinarán la evolución del cuadro. Junto a esto, es esencial tener en cuenta que el inicio a edad temprana en el consumo de marihuana es especialmente influyente en todo el desarrollo neurobiológico, lo que puede condicionar de manera clara no sólo la adicción a las drogas, sino incluso el daño neurológico consecuente.

El riesgo es similar en todas las personas: la vulnerabilidad personal

No todo el mundo tiene igual riesgo de adquirir el hábito, ni mucho menos de presentar dependencia. Durante un tiempo se planteó que en gran medida se trataba de una serie de factores de riesgo ambientales comunes como motivo más claro para la aparición de esta enfermedad. Los informes indicaban que existe una correlación entre el consumo de marihuana problemático y la pertenencia a un grupo de vulnerabilidad, entendido como delincuencia, ausentismo y fracaso escolar.

Parece clara hoy la existencia de una vulnerabilidad personal,⁴⁷ sobre la que posteriores factores de riesgo y de protección, genéticos, biológicos, psicosociales, actuarían como modificadores. Este estado de vulnerabilidad sería máximo en etapas tempranas del desarrollo neurológico, y condicionaría no sólo la dependencia en sí, sino el paso a otro tipo de adicciones, su reversibilidad y el riesgo de recaídas, además de las consecuencias clínicas y psicopatológicas del consumo. En cualquier caso, hay que tener presente que es precisamente un factor voluntario, el consumo, uno de los principales modificadores de esa vulnerabilidad previa.

El consumo de marihuana no tiene consecuencias importantes a nivel cognitivo ni conductual

Aun cuando ya se han comentado entre las alteraciones propias debidas al consumo, es conveniente repasar las consecuencias que en el día a día tiene el consumo de marihuana.

En la Encuesta Escolar de 2004 se atribuía al consumo pérdida de la memoria, un 15.8%, dificultades para trabajar o estudiar, un 14.3%, tristeza, ganas de no hacer nada o depresión, un 10%, faltar a clase.⁴

Hoy no cabe duda alguna de que el consumo puntual de marihuana genera, como queda reflejado en sus consecuencias, alteraciones cognitivas, en principio reversibles tras el abandono del hábito. Esta situación, cuando supera el mero consumo recreativo y se convierte en un uso frecuente, genera en la población escolar graves problemas de rendimiento, facilitando el fracaso escolar y el ausentismo.³²

El uso continuado de la marihuana igualmente se traduce en daños cognitivos cada vez de mayor importancia y consecuencias, en tanto que inciden de manera directa en el desempeño del sujeto (ambiente escolar, pero también a nivel familiar, laboral, de rendimiento general). Los daños no se limitan ya sólo a funciones cognitivas básicas sino que llegan a afectar las funciones ejecutivas, con las graves consecuencias que esto acarrea. En cualquier caso, siempre hay que tener

en cuenta qué daños neuropsicológicos se manifiestan en alteraciones conductuales, y son, estas últimas, las que más demanda de atención generan tanto en familiares y amigos como en los propios pacientes (es raro que éstos sean conscientes de sus propios daños cognitivos y ejecutivos).

No existe tratamiento para el consumo de marihuana

Según los informes europeos quedan dudas de cuál es el tratamiento más eficaz. Algunos países han desarrollado programas específicos para este tipo de sustancias.² En general, se mantiene la pauta desintoxicación-deshabitación empleada para otras sustancias.⁸ Habida cuenta de que no existe fármaco específico alguno para el abordaje sintomático de la desintoxicación, suelen emplearse diferentes compuestos. Las mayores divergencias se presentan en relación con los programas de deshabitación, que generalmente son de tipo psicoterapéutico. Sobre una base cognitivo-conductual, tienen cabida programas de asesoramiento personal y familiar, terapia emotiva, de comunidad terapéutica, prevención de recaídas, grupos de autoayuda.⁴⁸⁻⁵⁰ En cualquier caso, no hay que perder de vista la rehabilitación neuropsicológica de los graves cuadros psicopatológicos que la marihuana puede desencadenar.^{9,26,51} Algunos países europeos propugnan la necesidad de desarrollar programas específicos para el tratamiento de la adicción a la marihuana, incluso en espacios separados del resto de consumos. En gran medida esto tiene que ver con la edad de los sujetos adictos a la marihuana.

Sobre las medidas de prevención y su utilidad

Junto a estas medidas de tratamiento, otro de los aspectos que se deben aclarar con urgencia es cuál debe ser el papel de la prevención y cómo y desde dónde llevarlo a cabo. Parece claro que como para cualquier sustancia, pero más para aquellas de inicio tan temprano, la prevención debe ser continuada, inespecífica, iniciada desde la infancia e implementada desde la familia y el ámbito educativo, que proponga alternativas de estilos de vida y espacios de ocio sanos. Ha de basarse en la información y en la transmisión de percepción del riesgo real. Junto con ello se debe trabajar a nivel político y policial en el control de la oferta, así como en la reducción del daño y su reparación, si éste llegara a producirse.

Sobre el uso terapéutico de la marihuana: mitos y realidades

Uno de los motivos argumentados por jóvenes y defensores de la marihuana para su legalización es su empleo terapéutico mal entendido. Como muchas otras sustancias de origen natural, y bajo estrictos controles médicos, los cannabinoides pueden ser empleados de manera pautada en diferentes tratamientos.^{8,10} Hay que tener siempre presente que este uso terapéutico está totalmente diferenciado del uso recreativo.

Así, en algunos países, la marihuana se emplea como antiemético en ciertos tratamientos oncológicos⁵² y como agente anabólico y orexígeno⁵³ en cuadros de desnutrición grave (sida, cáncer). Hay también estudios en marcha sobre su posible uso como analgésico en el dolor neuropático y en la esclerosis múltiple.^{54,55} Se investiga su papel en otras enfermedades como glaucoma, dolor agudo y crónico, y patologías caracterizadas por movimientos involuntarios como la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington.¹⁰

A modo de conclusión

Muchos son los mitos, las informaciones erróneas y los malentendidos que han contribuido a promover y mantener la imagen de la marihuana como una droga blanda, segura y de escasa repercusión clínica. Determinados sectores de la población, entre los que lamentablemente se incluyen algunos educadores y terapeutas, han transmitido la idea de que su consumo es inocuo y forma parte de una opción recreativa o de rebeldía, propia de la juventud. No obstante, los datos científicos actuales no dejan lugar a dudas de las importantes repercusiones que la marihuana puede provocar en un segmento amplio de la población. Estos datos son aun más graves si tenemos en cuenta que es una franja especialmente vulnerable de la población –la escolar y la juvenil– la que más uso y abuso hace de ella. El objetivo de este trabajo no es sino aclarar la gravedad asociada con el consumo de marihuana y reivindicar políticas preventivas sociosanitarias adecuadas y de tratamiento. En realidad, la historia de la marihuana recuerda demasiado a la ya vivida en los primeros años del consumo de cocaína, en que ésta se tenía por droga segura y limpia, sin capacidad adictógena, y que ha terminado por convertirse en una epidemia de consecuencias dramáticas.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 07/12/2009 - Aprobación: 14/12/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.sicisalud.com

Bibliografía

1. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Informe Mundial sobre las Drogas 2009. Eslovaquia, Naciones Unidas, 2009.
2. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Anual 2008: El problema de la drogodependencia en Europa. Luxemburgo, Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 2008.
3. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe de la Encuesta Estatal Sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 2008. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Política Sociales, Madrid, 2009.
4. Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe sobre cannabis. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2006.
5. Observatorio Español sobre Drogas. Informe 2007. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2008.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. A cannabis reader: global issues and local experiences. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
7. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe de la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España 2007/2008. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2008.
8. Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe sobre el cannabis II. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009.
9. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. *J Subst Abuse Treat* 32(2):113-119, 2007.
10. Arias HF. Cannabis. *Aula de la Farmacia* 5(61):7-25, 2009.
11. Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 188(4):425-444, 2006.
12. Marquet P, Delpla PA, Kerguelen S, Bremond J, Facy F, Garnier M, et al. Prevalence of drugs of abuse in urine of drivers involved in road accidents in France: a collaborative study. *J Forensic Sci* 43(4):806-811, 1998.
13. Ochoa-Mangado E, Jiménez GM, Salvador VE, Madoz-Gurpide A. Cyclical hyperemesis secondary to cannabis abuse. *Gastroenterol Hepatol* 32(6):406-409, 2009.

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 - Análisis Cruzado del Genoma Completo en la Esquizofrenia, el Trastorno Bipolar y la Depresión

Huang J, Perlis RH, Smoller JW y colaboradores

Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU. y otros centros participantes

[Cross-Disorder Genomewide Analysis of Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depression]

American Journal of Psychiatry 167:1254-1263, 2010

Los factores genéticos desempeñan un papel importante respecto del riesgo de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor. Estas enfermedades tienen características en común que llevaron a cuestionar la existencia de diferencias etiológicas.

En la esquizofrenia, el trastorno bipolar (TBP) o el trastorno depresivo mayor (TDM), el cuadro clínico puede incluir la presencia de psicosis, deterioro neurocognitivo y tendencia suicida. Además, existen determinantes familiares y genéticos en común. De hecho, se informó el agrupamiento familiar de casos de TBP y esquizofrenia o TDM.

Aún no se conocen los *loci* que contribuyen con la asociación familiar entre el riesgo de esquizofrenia o depresión y el riesgo de TBP y la información disponible se obtuvo sólo de estudios de ligamiento y asociación de genes candidatos. Si bien se hallaron regiones genéticas en común entre la esquizofrenia y el TBP, es posible que esta coincidencia sea casual. De igual modo, existen microdeleciones cromosómicas asociadas tanto con los trastornos del estado de ánimo como con los trastornos psicóticos. El estudio de genes candidatos resultó en el hallazgo de una asociación entre genes específicos y fenotipos psicóticos o trastornos del estado de ánimo, aunque los resultados disponibles son heterogéneos.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS [*genomewide association studies*]) permiten detectar variaciones genéticas frecuentes e identificar *loci* de riesgo en forma general. En el campo de la investigación psiquiátrica, la realización de GWAS permitió identificar genes de susceptibilidad para presentar esquizofrenia, TBP y TDM. Según la información disponible, existen genes que influyen en forma simultánea sobre la presencia de esquizofrenia y TBP. Asimismo, el *International Schizophrenia Consortium* informó que existen variaciones genéticas en común entre ambas enfermedades. Aún no se llevaron a cabo GWAS sobre la especificidad de las influencias genéticas vinculadas con el TBP, el TDM y la esquizofrenia.

En el presente estudio, los autores informaron los resultados del primer análisis cruzado del genoma completo efectuado en pacientes con esquizofrenia, TBP o TDM que participaron de estudios de eficacia terapéutica de gran magnitud.

Pacientes y métodos

Se incluyeron participantes del estudio *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD), en que se evaluó la eficacia y el efecto del tratamiento sobre el curso del TBP en 4 361 pacientes ambulatorios durante un período de seguimiento de 2 años. En segundo lugar, se incluyeron participantes del *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), un estudio sobre el tratamiento antipsicótico efectuado en 1 460 pacientes esquizofrénicos que incluyó un período de seguimiento de 18 meses. Por último, se consideró el estudio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), llevado a cabo con el fin de evaluar el tratamiento de 4 041 pacientes ambulatorios con TDM. El total de pacientes de cada estudio, incluidos en el presente análisis genético, fue 2 089, 738 y 1 953, respectivamente. El grupo control estuvo integrado por individuos sin antecedentes de TBP, esquizofrenia, otras psicosis o TDM. La información correspondiente a este grupo se obtuvo del *National Institute of Mental Health Genetics Repository*.

La genotipificación de las muestras se realizó mediante el *Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K Array Set* y el *Affymetrix Human Single Nucleotide Polymorphism Array*, entre otras herramientas. La información obtenida mediante genotipificación fue sometida a un control minucioso de calidad. En total se genotipificaron 224 395 marcadores y se incluyeron 1 574 154 polimorfismos de nucleótido único en el análisis final.

Resultados

El análisis GWAS incluyó un total de 4 186 individuos europeos divididos en cuatro grupos: esquizofrenia (n = 402), TBP de tipo I (TBP I; n = 1021), TBP de tipo II (TBP II; n = 493) o TDM (n = 1 210). El grupo control estuvo integrado por 1 060 participantes. Se identificó una región de 7 polimorfismos de nucleótido único ubicada en el cromosoma 11p15.4 que superó el límite de asociación significativa. Estos polimorfismos se ubicaron aproximadamente a 60 kilobases del extremo 3' del gen *ADM* que codifica la proteína adrenomedulina. La información disponible permite sugerir que estos polimorfismos se relacionan en forma específica con el TBP II.

Otra región que presentó un nivel significativo de asociación incluyó 3 polimorfismos de nucleótido único ubicados en el intrón 42 del gen miosina XVIIIIB (*MYO18B*). Estos polimorfismos parecen ejercer un efecto pleiotrópico e influirían sobre la esquizofrenia, el TBP y el TDM. También se identificó una región adicional con un efecto pleiotrópico similar que incluyó 12 polimorfismos de nucleótido único ubicados en el intrón 1 del gen que codifica la proteína *NPAS3* (*neuronal PAS domain-containing protein 3*). De acuerdo con la información disponible, este gen se relaciona con la presencia de trastornos psicóticos y del estado de ánimo. Los resultados obtenidos permiten sugerir que los efectos de las variantes genéticas difieren respecto de su nivel de especificidad vinculada con una categoría diagnóstica determinada.



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

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente análisis, existe una asociación entre los polimorfismos de nucleótido único cercanos al gen *ADM* ubicado en el cromosoma 11p. Estos polimorfismos parecen ejercer un efecto específico sobre el TBP II. En coincidencia, en estudios anteriores se informó que el TBP I difiere del de tipo II en términos genéticos. En este sentido, el riesgo de presentar TBP II sería mayor entre los familiares de los pacientes con esta enfermedad, a diferencia de lo observado en caso de TBP I o TDM. La heredabilidad del TBP II también fue informada en estudios realizados en gemelos, en los que se señaló una influencia genética compartida con el TBP I. En análisis efectuados en pacientes con TBP II se observó ligamiento en los cromosomas 9p y 18q21. En coincidencia, uno de los polimorfismos de nucleótido único vinculados con el TBP II detectados en el presente análisis se ubicó en el cromosoma 18q21.

Los datos obtenidos permiten indicar que existen variantes genéticas específicas vinculadas con el riesgo de TBP II y que esta enfermedad tiene una etiología genética diferente frente a otros trastornos psiquiátricos. El gen más cercano a los polimorfismos de nucleótido único identificado en el presente estudio fue el *ADM*. Este gen codifica la adrenomedulina, proteína de expresión generalizada en el tejido cerebral, cuyo déficit se asoció con hiperactividad, ansiedad y neurotoxicidad. También se informó una asociación entre el aumento del nivel sérico de adrenomedulina y el diagnóstico de TBP, así como una relación entre una variante funcional de la proteína y la respuesta adecuada a la paroxetina en caso de depresión.

Los autores destacan la existencia de polimorfismos de nucleótido único con efectos pleiotrópicos sobre diferentes trastornos psiquiátricos. En coincidencia, otros investigadores informaron que los trastornos psicóticos y del estado de ánimo comparten bases genéticas. Por ejemplo, se identificó un polimorfismo de nucleótido único en el intrón 1 del gen *NPAS3* que parece ejercer efectos sobre la esquizofrenia, el TBP y el TDM. La proteína codificada por este gen es un factor de transcripción y se vincula con un *locus* candidato para la aparición de esquizofrenia. En estudios efectuados en animales de experimentación se verificó que la deficiencia de *NPAS3* se asocia con trastornos conductuales, disminución de la neurogénesis hipocámpal, afectación mnésica y trastornos de los sistemas de neurotransmisión glutamatérgica, dopaminérgica y serotoninérgica. Otros autores indicaron una asociación entre haplotipos de *NPAS3* y la presencia de esquizofrenia o TBP. Dado que el gen *NPAS3* tiene diversas funciones neurobiológicas, los efectos pleiotrópicos sugeridos en el presente estudio deben ser evaluados con mayor profundidad.

Es necesario contar con estudios adicionales que permitan identificar genes relacionados con la esquizofrenia, el TBP y el TDM. También resulta necesario identificar *loci* de susceptibilidad con efectos pleiotrópicos y mecanismos etiológicos compartidos vinculados con diferentes enfermedades psiquiátricas. Esto permitirá crear estrategias terapéuticas con eficacia simultánea ante una amplia variedad de trastornos.

A la hora de evaluar los resultados debe considerarse que en el estudio STAR*D no se incluyeron pacientes con síntomas psicóticos. Esto limita la generalización de los resultados. Además, la cantidad de pacientes incluida no permitió detectar efectos genéticos moderados o variantes infrecuentes de susceptibilidad.

Conclusión

Existe una región genómica ubicada en el cromosoma 11p15, cercana al gen que codifica la proteína

adrenomedulina, que parece relacionarse de manera específica con el TBP II. Asimismo, se detectaron influencias genéticas cruzadas y específicas para la aparición de TBP, TDM y esquizofrenia. Por último, existe una variación del gen *NPAS3* cuyo efecto pleiotrópico trascendería la clasificación de los trastornos psiquiátricos de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV).

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119106

2 - Valor Predictivo de los Cambios Tempranos del Nivel de Triglicéridos y del Peso Corporal a Largo Plazo Respecto de los Cambios Metabólicos Asociados con la Administración de Olanzapina, Ziprasidona o Aripiprazol en la Esquizofrenia y el Trastorno Esquizoafectivo

Hoffmann VP, Case M, Conley RR y colaboradores

Eli Lilly and Company; Lilly Corporate Center; Indianápolis, EE.UU.

[Predictive Value of Early Changes in Triglycerides and Weight for Longer-Term Changes in Metabolic Measures During Olanzapine, Ziprasidone or Aripiprazole Treatment for Schizophrenia and Schizoaffective Disorder]

Journal of Psychopharmacology 30(6):656-660, Dic 2010

La evaluación del nivel de triglicéridos y el peso corporal durante las primeras etapas del tratamiento con olanzapina, ziprasidona o aripiprazol puede ser de utilidad para evaluar el riesgo posterior de aumento significativo de estos parámetros.

Entre los riesgos potenciales del tratamiento antipsicótico se incluye la afectación de los parámetros metabólicos, como el peso corporal y los perfiles lipídico y glucídico. Según la información disponible, el tratamiento con olanzapina se asoció significativamente, con mayor aumento del nivel plasmático de colesterol y triglicéridos (TG) y con mayor nivel de afectación de la glucemia en ayunas en comparación con el tratamiento con aripiprazol o ziprasidona. También se informó que la probabilidad de observar aumento ponderal significativo ante la administración de olanzapina a largo plazo es inferior si este incremento no supera los 2 kilos durante las primeras semanas de tratamiento.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si los cambios del nivel de TG y glucemia y del peso corporal, observados durante las primeras etapas de tratamiento con olanzapina, ziprasidona o aripiprazol, son predictivos de los cambios metabólicos a largo plazo. Si bien en la actualidad se recomienda evaluar la concentración de TG luego de 12 semanas de tratamiento antipsicótico, los autores señalan que algunos estudios clínicos realizaron valoraciones más tempranas de este parámetro. Para efectos de este análisis, se incluyó la información procedente de 3 estudios aleatorizados y controlados de olanzapina en pacientes con esquizofrenia y que reportaron datos de glucemia y nivel de lípidos en ayunas y el peso corporal, en diferentes momentos del tratamiento. Esta información permitió valorar si los cambios del nivel de TG a las 6, 8 y 12 semanas de tratamiento predicen los cambios metabólicos a largo plazo. Por último, se evaluó si el aumento ponderal menor de 2 kilos durante la primera semana de tratamiento disminuye la probabilidad del incremento significativo de peso luego de 6 meses de tratamiento con aripiprazol, ziprasidona u olanzapina.

Pacientes y métodos

La información analizada se obtuvo de la base de datos de un laboratorio farmacéutico. Los 3 estudios clínicos seleccionados tuvieron una duración mínima de 24 semanas, diseño controlado y aleatorizado e incluyeron información sobre el nivel de colesterol, TG y glucemia en ayunas, asociada con la administración de olanzapina. Todos los estudios se llevaron a cabo en pacientes esquizofrénicos. El estudio A incluyó información sobre la administración de olanzapina ($n = 277$) o ziprasidona ($n = 271$) correspondiente al inicio y a las semanas 6, 13, 20 y 28 de tratamiento. En el estudio B se comparó la información correspondiente al empleo de olanzapina ($n = 202$) o ziprasidona ($n = 192$) al inicio y a las semanas 8 y 24 de tratamiento. En el estudio C se comparó el tratamiento con olanzapina ($n = 281$) frente a la administración de aripiprazol ($n = 285$). En este caso, los análisis de laboratorio se efectuaron en ayunas, al inicio y a las 12 y 24 semanas de tratamiento. Para realizar el presente estudio sólo se incluyó la información correspondiente a los participantes que completaron 6 meses de estudio.

Resultados

No se observaron diferencias significativas entre los estudios en cuanto a la media de edad de los participantes, que varió entre los 38 y los 44 años. En el estudio B se incluyó una población con un puntaje medio inicial más bajo en la *Positive and Negative Syndrome Scale* en comparación con los estudios A y C. Asimismo, la población evaluada en el estudio B presentó un peso y un índice de masa corporal superiores frente a los sujetos incluidos en los 2 estudios restantes. Lo mismo se observó al considerar el nivel de colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), TG y glucosa. No se verificaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con los diferentes antipsicóticos al considerar las características evaluadas al inicio de los estudios. Para valorar la relación entre los cambios tempranos y tardíos del nivel de TG, los pacientes fueron divididos según el aumento inicial mayor o menor de 20 mg/dl de este nivel. Luego, ambos grupos fueron subdivididos según el aumento mayor o menor de 50 mg/dl al final del estudio.

La administración de olanzapina se asoció con un índice superior de aumento del nivel de TG en comparación con el empleo de aripiprazol o ziprasidona. Para todos los grupos de tratamiento, los valores predictivos negativos obtenidos permitieron apreciar que la mayoría de los participantes (83% a 95%) que no presentó aumento del nivel de TG mayor o igual de 20 mg/dl entre las semanas 6 y 12 de tratamiento tampoco mostró un incremento mayor o igual de 50 mg/dl luego de 6 meses de seguimiento. Asimismo, los valores predictivos positivos, aunque menores que los valores predictivos negativos, indicaron que la obtención inicial de un nivel de TG mayor de 20 mg/dl puede ser de utilidad para identificar los participantes que presentarán aumento mayor o igual a 50 mg/dl luego de 6 meses de tratamiento.

En caso de una predicción correcta de ausencia de aumento significativo del nivel de TG a los 6 meses de tratamiento se verificó una disminución de los niveles de TG. Este resultado tuvo lugar ante la administración de olanzapina, ziprasidona o aripiprazol. El cambio medio del nivel de TG ante la predicción correcta del aumento significativo fue 136 a 149 mg/dl, 85 a 111 mg/dl y 123 mg/dl ante la administración de olanzapina, ziprasidona o aripiprazol, respectivamente. En caso de predicción incorrecta de aumento significativo del nivel de TG

a los 6 meses de tratamiento, los cambios medios fueron -6 a 5 mg/dl, -1 a 21 mg/dl y -20 mg/dl, en igual orden.

Al igual que para el nivel de TG, los valores predictivos negativos correspondientes a los cambios tempranos del peso corporal o de la glucemia en ayunas fueron significativos para predecir los cambios tardíos de estos parámetros. Si bien los valores predictivos positivos fueron inferiores en comparación con los negativos, resultaron indicativos de los hallazgos obtenidos. Los valores predictivos negativos correspondientes a la relación entre el cambio temprano de la concentración de TG en ayunas y el cambio significativo posterior del nivel de glucemia en ayunas, colesterol total, LDLc y peso corporal fueron elevados. No obstante, este resultado se relacionó con la cantidad limitada de participantes que presentó cambios significativos del nivel de glucemia en ayunas, colesterol total o LDLc. En cuanto a los valores predictivos positivos, el resultado obtenido permitió indicar que el cambio temprano del nivel de TG no predijo el cambio posterior del nivel de colesterol o glucemia o del peso corporal. Otro hallazgo a destacar fue que el cambio ponderal temprano sólo predijo el cambio ponderal tardío. En este sentido, la predicción correcta de ausencia de aumento ponderal significativo según el peso inicial se asoció con un cambio de -1 a 1 kilo, -4 a -2 kilos y -1 kilo ante el tratamiento con olanzapina, ziprasidona o aripiprazol luego de 6 meses de seguimiento, respectivamente. En cuanto a la predicción correcta de aumento ponderal significativo de acuerdo con el peso inicial, los cambios ponderales medios a los 6 meses de tratamiento fueron 11 a 15, 19 y 15 kilos, respectivamente. La predicción incorrecta de aumento de 10 kilos o más, a los 6 meses de tratamiento, se asoció con un aumento medio de 4 a 5 kilos ante la administración de olanzapina, de 2 a 4 kilos ante el empleo de ziprasidona y de 4 kilos ante el tratamiento con aripiprazol. Por último, los valores obtenidos ante la predicción incorrecta de ausencia de aumento de 10 kilos o más entre los pacientes que recibieron olanzapina variaron entre 11 y 17 kilos. No se observaron casos de predicción incorrecta de ausencia de aumento ponderal entre los pacientes tratados con ziprasidona o aripiprazol.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos y en coincidencia con lo informado en estudios anteriores, el aumento significativo del nivel de TG luego de 6 meses de seguimiento tuvo lugar en el 7%, 9% a 14% y 28 a 32% de los pacientes tratados con aripiprazol, ziprasidona y olanzapina, respectivamente. Los valores predictivos positivos y negativos resultaron útiles para pronosticar los cambios del nivel de TG, glucosa y colesterol según el nivel inicial de TG. La modificación temprana del nivel de TG no fue de utilidad para predecir qué pacientes no presentarían aumento significativo del nivel de glucosa con posterioridad. No obstante, la duración del estudio pudo haber sido insuficiente para apreciar cambios en este sentido. Por el contrario, la ausencia de modificaciones tempranas del nivel de TG parece útil para predecir la ausencia de cambios posteriores de este parámetro. Los valores predictivos negativos vinculados con el cambio temprano del nivel de TG no resultaron útiles en cuanto a la predicción de modificaciones posteriores del nivel de colesterol total y LDLc o del peso corporal. Debe destacarse que los valores predictivos positivos y negativos vinculados con el cambio medio del nivel inicial de TG fueron similares al considerar la medición efectuada a las 6, 8 o 12 semanas de tratamiento. Por lo tanto, la evaluación del nivel de TG tanto al inicio como a las 6 u 8 semanas de tratamiento puede ser de utilidad a pesar de no estar incluido entre las recomendaciones terapéuticas vigentes. Es más, algunos autores sugirieron que la evaluación aún



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

más temprana también puede resultar útil para guiar al profesional.

En coincidencia con los resultados obtenidos en otros estudios, el aumento ponderal temprano mayor o igual a 2 kilos se asoció con un valor predictivo positivo elevado de aumento ponderal posterior mínimo de 10 kilos. En cambio, el aumento ponderal temprano no se asoció con un valor predictivo positivo significativo relacionado con el cambio posterior del nivel de glucosa o colesterol. El tratamiento con olanzapina se asoció con aumento ponderal superior en comparación con la administración de ziprasidona o aripiprazol. Además, el incremento de peso inicial, inferior a 2 kilos, fue indicador de baja probabilidad de aumento de 10 kilos luego de 24 a 28 semanas de tratamiento en todos los grupos. Por lo tanto, la evaluación del aumento ponderal temprano sería útil para predecir el incremento de peso posterior. Por último, la valoración del cambio medio inicial del nivel de glucosa sería de utilidad para predecir cambios posteriores de este parámetro ante la administración de olanzapina y aripiprazol.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la naturaleza *post hoc* del análisis y la falta de realización de múltiples comparaciones. Además, la información obtenida en los estudios no fue analizada en forma conjunta debido a la heterogeneidad de los diseños. Por último, la cantidad de participantes que presentó aumento significativo de los parámetros metabólicos evaluados fue limitada.

Conclusión

La evaluación del nivel de TG y del peso corporal durante las primeras semanas del tratamiento con olanzapina, ziprasidona o aripiprazol puede ser de utilidad para analizar el riesgo posterior de aumento significativo de estos parámetros. Esta recomendación es válida a pesar de que en la actualidad se sugiere evaluar el nivel de TG antes de iniciar el tratamiento y una vez transcurridas 12 semanas o un año. Los resultados obtenidos permitieron apreciar que el aumento del nivel de TG inferior a 20 mg/dl luego de 6 a 12 semanas de tratamiento con olanzapina, ziprasidona o aripiprazol predice la ausencia de aumento significativo posterior de este nivel. Asimismo, el aumento ponderal inferior a 2 kilos al inicio del tratamiento con estas drogas predice la ausencia de aumento ponderal significativo con posterioridad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/121357

3 - Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Apatía en la Enfermedad de Alzheimer

Robert PH, Mulin E, Malléa P y David R

Université de Nice-Sophia Antipolis, Nice, Francia

[*Apathy Diagnosis, Assessment, and Treatment in Alzheimer's Disease*]

CNS Neuroscience & Therapeutics 16(5):263-271, Oct 2010

La apatía puede conceptualizarse como la ausencia de emociones, cogniciones o conductas dirigidas a objetivos, síntoma que tiene lugar tanto al inicio como durante el curso de la enfermedad de Alzheimer. Su evaluación y tratamiento adecuados resultan fundamentales.

La enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias se asocian con la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, especialmente apatía. Si bien no existe una definición consensuada de apatía, este síntoma puede conceptualizarse como la ausencia de emociones, cogniciones o conductas

dirigidas a objetivos. La apatía parece frecuente en pacientes con trastornos que afectan la corteza cerebral o, en menor medida, estructuras subcorticales. De todas formas, estos hallazgos deben interpretarse con precaución debido a la ausencia de criterios diagnósticos consensuados.

La apatía durante el curso de la EA

Tanto la apatía como la depresión son síntomas frecuentes en caso de deterioro cognitivo leve (DCL). Según lo informado, la presencia de apatía en pacientes con DCL se asocia con nivel elevado de afectación mnésica. Asimismo, se observó que la apatía aumenta significativamente el riesgo de EA en presencia de DCL. En cambio, la depresión no parece un factor de riesgo significativo de evolución del DCL hacia la demencia. De acuerdo con lo antedicho, la evaluación del funcionamiento cognitivo es fundamental a la hora de atender un paciente con demencia. La apatía también es un síntoma frecuente durante el curso de la EA. En un estudio se halló que la prevalencia del síntoma aumenta a medida que transcurre el tiempo, a diferencia de lo observado para los síntomas afectivos y psicóticos. También se halló que la presencia de apatía permite explicar en cierta medida la pérdida de autonomía de los pacientes. Es importante contar con estrategias para el tratamiento de los pacientes que presentan este síntoma.

Tratamiento farmacológico

Los resultados de diferentes estudios permiten indicar la utilidad de los inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de los pacientes con apatía. También se informó la utilidad del extracto de *Ginkgo biloba* y del metilfenidato. Otros autores indicaron que el tratamiento con donepecilo retrasa la progresión hacia la EA en caso de DCL. Es necesario contar con estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre el tratamiento de los pacientes con apatía; no obstante, para realizar estos estudios se requiere la existencia de criterios diagnósticos y escalas confiables y validadas que permitan definirla.

Criterios diagnósticos de apatía

La necesidad de contar con criterios para el diagnóstico de apatía generó un consenso por parte de los miembros de la *Association Française de Psychiatrie Biologique*, la *European Psychiatric Association* y el *European Alzheimer's Disease Consortium*, entre otros profesionales. Este consenso resultó en la definición de apatía en presencia de pérdida o disminución de la motivación referida por el paciente o por un observador. En segundo lugar, el paciente debe presentar al menos un síntoma de afectación de los dominios de conducta, cognición y emoción, durante al menos 4 semanas. Los síntomas deben afectar en forma significativa el funcionamiento de los pacientes y no ser explicados por otras afecciones.

Evaluación de la apatía

Debe ser estructurada, incluir la perspectiva del paciente, del cuidador y del profesional, la consideración de la gravedad del cuadro y el diagnóstico diferencial, especialmente frente a la depresión. Esta evaluación puede llevarse a cabo mediante los ítems correspondientes a la apatía y la depresión del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). Este es el instrumento más utilizado en el campo de la investigación con el fin de evaluar la presencia de apatía y, actualmente, se modifica con el fin de incluir los criterios diagnósticos vigentes y permitir una evaluación más precisa de este síntoma.

En la actualidad existen herramientas para la evaluación específica del nivel de apatía en pacientes con demencia y otras enfermedades neurodegenerativas. Las herramientas

mencionadas incluyen la *Structured Clinical Interview for Apathy*, la *Apathy Evaluation Scale*, la *Apathy Scale*, el *Apathy Inventory* y la *Lille Apathy Rating Scale*. Se espera que en el futuro puedan emplearse herramientas de evaluación más objetivas como la actigrafía ambulatoria. Según los resultados de estudios recientes, la actigrafía permite diferenciar los pacientes con EA según la presencia o ausencia de apatía.

Comprensión de las nuevas estrategias terapéuticas *Sustrato neural de la motivación y la apatía*

La apatía se relaciona con la disminución de la perfusión de la corteza frontal y cingulada anterior, del giro orbitofrontal y frontal medio e inferior. Asimismo, se halló una asociación entre la apatía y la afectación del metabolismo regional en pacientes con EA. Otro hallazgo a destacar en caso de apatía es la disminución de la densidad de la sustancia gris en las cortezas cingulada anterior, orbitofrontal y prefrontal dorsolateral y en el putamen y el caudado. Además, la atrofia de estructuras límbicas, del núcleo periventricular y del estriado puede tener lugar en pacientes que cursan estadios tempranos de la EA y explicar la presencia de apatía. Debe considerarse que las estructuras frontoestriales se relacionan con la motivación. A su vez, la motivación se vincula con la conducta dirigida a objetivos.

Los autores destacan el papel de los circuitos de recompensa y de la neurotransmisión dopaminérgica respecto de la aparición de apatía. Las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas y nigroestriales mediarían los procesos de recompensa. Algunos autores sugirieron que la importancia de los circuitos dopaminérgicos se vincula especialmente con la hipótesis de la saliencia incentiva. Según esta hipótesis, la transformación de la representación neural de un estímulo condicionado neutral en un incentivo puede generar la acción voluntaria. A propósito, la falta de iniciativa e interés es un criterio para el diagnóstico de apatía relacionado con la saliencia incentiva.

Estrategia neurofarmacológica de la motivación

La motivación y la atención se relacionan con los circuitos cingulado, dorsolateral prefrontal y cortical parietal inferior. Los sistemas mesocorticolímbicos tienen como principal neurotransmisor a la dopamina. A su vez, existe una asociación entre el deterioro de la actividad dopaminérgica relacionado con la edad y la disminución del metabolismo de la corteza cingulada. El sistema colinérgico también se vincula con el funcionamiento cognitivo mediante proyecciones hacia regiones límbicas y corticales. Ambos sistemas de neurotransmisión estarían relacionados. La serotonina también parece modular la transmisión dopaminérgica, que sería positiva o negativa según los receptores serotoninérgicos activados por el neurotransmisor.

Los sistemas de neurotransmisión colinérgica, dopaminérgica y serotoninérgica resultan importantes en términos de funcionamiento del lóbulo frontal. De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, la neurotransmisión dopaminérgica es modulada por el sistema serotoninérgico. A su vez, este sistema está involucrado en los procesos de recompensa. En cuanto a la EA, tanto la neurotransmisión colinérgica como serotoninérgica cumplen un papel fisiopatológico. En coincidencia, la administración de antidepresivos serotoninérgicos tendría un efecto neuroprotector y su combinación con agentes colinérgicos

mejoraría el funcionamiento cognitivo y cotidiano de los pacientes con EA.

Implicancias para estudios futuros

Es necesario contar con estudios que incluyan la apatía como parámetro principal de evaluación. Las cuestiones a evaluar deberían incluir la utilidad de las drogas colinérgicas, dopaminérgicas y de los antidepresivos serotoninérgicos en pacientes con EA y apatía. Finalmente, se destaca que la farmacoterapia no es la única opción para el tratamiento de los pacientes con apatía. En cambio, la estimulación social y ambiental también deben tenerse en cuenta y, si es posible, adecuarse a los intereses de los pacientes. Los autores consideran que las estrategias no farmacológicas son más importantes que las farmacológicas y que la administración de drogas debería tener como fin que el paciente logre el mejor estado clínico para beneficiarse mediante las estrategias no farmacológicas destinadas a disminuir el nivel de apatía.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119073

4 - Aumento de la Interrupción de la Olanzapina y de la Utilización de Recursos de Salud Posterior a un Cambio de las Políticas de Medicaid

Signorovitch J, Birnbaum H, Ball DE y colaboradores

Analysis Group, Inc., Boston, EE.UU.

[Increased Olanzapine Discontinuation and Health Care Resource Utilization Following a Medicaid Policy Change]

Journal of Clinical Psychiatry Ene 2011

La eliminación de la olanzapina de la lista de drogas cubiertas por Medicaid, sin respetar la prescripción a los pacientes que ya recibían este antipsicótico, afectó la continuidad del tratamiento y aumentó la frecuencia de hospitalización y consultas de emergencia.

De acuerdo con estimaciones efectuadas en 2005, la adquisición de antipsicóticos atípicos representa un 13% del gasto económico de Medicaid. Por este motivo, uno de los objetivos de las políticas de contención destinadas a disminuir los costos, aplicadas por este organismo de asistencia de salud, fue la necesidad de autorización previa a la adquisición de estos fármacos. La ausencia de diferencias significativas de eficacia entre los antipsicóticos informada en estudios recientes generó la restricción del empleo de determinados agentes atípicos; no obstante, la eficacia de los antipsicóticos no es equivalente para todos los subgrupos de pacientes. Además, la disponibilidad de opciones farmacológicas permite optimizar la atención. También debe tenerse en cuenta que la respuesta al tratamiento antipsicótico es heterogénea y que la aplicación de políticas de control del gasto en salud, relacionadas con su prescripción, puede resultar complicada.

La aplicación de políticas destinadas a disminuir el gasto en antipsicóticos resultó en la afectación de la atención de los pacientes y de la continuidad del tratamiento. Esta interrupción es un tema preocupante, ya que se asocia con el aumento del riesgo de recaídas, internación y utilización de recursos de salud. A pesar de lo antedicho, la aplicación de políticas de disminución del gasto mediante la restricción del acceso a determinados antipsicóticos atípicos continúa vigente.

En el presente estudio se evaluaron las consecuencias clínicas y económicas a corto plazo de una política aplicada

por *Medicaid* en el estado de Florida, que incluyó la reclasificación de la olanzapina como droga no preferida. Esta política se aplicó tanto a pacientes que ya recibían tratamiento con la droga como a los tratados con olanzapina por primera vez. Los profesionales tuvieron un lapso de 60 días para realizar el cambio de droga; no obstante, antes de la finalización del período de transición, *Medicaid* llegó a un acuerdo con el laboratorio que fabrica este fármaco, que resultó en la reintroducción de la olanzapina en la lista de drogas preferidas.

Los autores del presente estudio valoraron la medida en la cual la política aplicada afectó el uso de olanzapina y si esta afectación se relacionó con el aumento de la utilización de servicios de salud por parte de los pacientes esquizofrénicos o bipolares. Con este fin se compararon pacientes atendidos en Florida frente a sujetos que recibieron atención en Nueva Jersey, estado donde el acceso a la droga no fue interrumpido.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 2 cohortes de pacientes esquizofrénicos o bipolares de 18 a 64 años, tratados en el estado de Florida. La cohorte de 2004 estuvo integrada por pacientes tratados con olanzapina antes del anuncio de la política de *Medicaid*, y la cohorte de 2005 se conformó con pacientes tratados con olanzapina durante este anuncio. La fecha índice de las cohortes fue julio de 2004 y el momento de aplicación de la política de *Medicaid*, es decir, julio de 2005. Para cada cohorte se evaluaron los períodos correspondientes a los 6 meses anteriores y posteriores a la fecha índice. De este modo, se incluyó el período de transición posterior a la aplicación de la política de *Medicaid* y un período adicional que permitió evaluar los cambios generados por esta política a corto plazo. Todos los pacientes habían recibido al menos 2 prescripciones de olanzapina durante los 6 meses previos a la fecha índice. Finalmente, se incluyeron 2 cohortes con características similares a las cohortes mencionadas pero atendidas en el estado de Nueva Jersey. Se consideró interrupción del tratamiento con olanzapina, la ausencia de prescripciones durante un período mayor o igual a 15 días. El reemplazo de la droga se definió como la prescripción de otro antipsicótico al menos una vez antes de los 15 días de interrumpida la olanzapina. La utilización de servicios de salud y el gasto económico de *Medicaid* se estimaron según las solicitudes de atención.

Resultados

Las cohortes atendidas en el estado de Florida en 2004 y 2005 estuvieron integradas por 7 257 y 5 164 pacientes, respectivamente. La proporción de pacientes hospitalizados o tratados en servicios de emergencias durante el período inicial de 6 meses fue mayor en la cohorte de 2004. Esta población tuvo un gasto superior relacionado con hospitalizaciones y prescripción de drogas y un gasto inferior asociado con la atención motivada por el abuso de sustancias en comparación con la cohorte de 2005. El uso de recursos durante el semestre posterior a la fecha índice no difirió significativamente entre ambas cohortes. El gasto total para *Medicaid* durante el primer semestre de evaluación fue 1 059 dólares por paciente, más elevado en 2004 en comparación con 2005. En cuanto al segundo semestre, este gasto fue de 813 dólares por paciente, mayor en 2004 en comparación con 2005. En este último caso, la mayor proporción del gasto se correspondió con la adquisición de olanzapina.

La igualación de las cohortes, según las características de los individuos al inicio del estudio, resultó en la inclusión de 4 255 pares de pacientes. En este caso, la aplicación de la política de *Medicaid* se asoció con el aumento del 326.2%

de la frecuencia de reemplazo de la olanzapina por otro antipsicótico desde 2004 hasta 2005. En coincidencia, el empleo de antipsicóticos diferentes de la olanzapina se duplicó entre 2004 y 2005 y se verificó un aumento de la frecuencia de internación y de consultas de emergencia y ambulatorias del 19.8%, 19.7% y 8.4%, respectivamente. El gasto por paciente para *Medicaid* aumentó 256, 83 y 552 dólares en concepto de hospitalización, prestación de otros servicios de atención y adquisición de antipsicóticos diferentes de la olanzapina, en igual orden. No obstante, se observó una disminución del gasto vinculado con el uso de servicios de atención especializados en el abuso de sustancias y la adquisición de olanzapina de 118 y 895 dólares, respectivamente. Por último, no se verificó una disminución significativa del gasto total por paciente en 6 meses entre 2004 y 2005.

Los resultados del análisis de sensibilidad llevado a cabo permitieron apreciar que la política aplicada por *Medicaid* se asoció con el aumento significativo del riesgo de internación, consultas de emergencia y ambulatorias. También se verificó un incremento del gasto por paciente vinculado con la internación y una disminución de este gasto al considerar el uso de servicios de atención de los pacientes con trastornos por consumo de sustancias y la prescripción de drogas.

La cohorte atendida en Nueva Jersey incluyó 2 680 pares de pacientes con características iniciales similares. No se observaron diferencias significativas entre 2004 y 2005 en términos de interrupción o reemplazo de la olanzapina y la frecuencia de internación y consultas de emergencia.

Según analizaron los autores, el 29.6% de los pacientes experimentó el reemplazo de la olanzapina por otra droga debido a la aplicación de la política de *Medicaid*, política que se asoció con el aumento del 9.3%, 11% y 9% de la frecuencia de internación y de consultas de emergencia y ambulatorias, respectivamente. Si bien la política generó la disminución del gasto vinculado con la adquisición de olanzapina, también se asoció con el aumento del gasto en concepto de utilización de servicios de salud y adquisición de otros antipsicóticos atípicos. Esto resultó en una disminución no significativa del gasto por paciente para *Medicaid* desde el punto de vista estadístico.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que la política aplicada por *Medicaid* generó el aumento de la frecuencia de reemplazo de la olanzapina por otras drogas en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar. Este cambio fue el objetivo de la política aplicada pero se asoció con el aumento de la frecuencia de internación y de consultas de emergencia y ambulatorias. Esto no se verificó en Nueva Jersey, donde el acceso a la olanzapina fue continuo. Los autores estimaron que al menos 1 de cada 10 pacientes esquizofrénicos o bipolares que recibieron un antipsicótico alternativo a la olanzapina fue internado o realizó consultas de emergencia o ambulatorias debido a la política aplicada. Debe considerarse, además, que la política fue anulada antes de que el cambio sea eficaz, lo que resultó en una subestimación de sus consecuencias a largo plazo.

La eliminación de la olanzapina de la lista de drogas preferidas no resultó en un ahorro significativo a corto plazo para *Medicaid*. De hecho, si bien se observó una disminución del gasto asociado con la prescripción de drogas durante el semestre posterior a la aplicación de la política, también se verificó un aumento del gasto vinculado con la prestación de servicios médicos. Como resultado, el ahorro por paciente no resultó significativo. Estos hallazgos coinciden con lo informado en otros estudios sobre las consecuencias de la aplicación de políticas de restricción de acceso a los antipsicóticos.

Los motivos de las consecuencias negativas del reemplazo de un antipsicótico por otro son diversos e incluyen la necesidad de consultas adicionales para ajustar el esquema terapéutico y la existencia de diferencias entre las drogas en términos de tolerabilidad y eficacia que se asocian con diferencias de eficacia entre los pacientes. Asimismo, la interrupción del tratamiento puede afectar su cumplimiento y, en consecuencia, la evolución del paciente, la utilización de recursos de salud y el costo terapéutico.

Una cuestión no evaluada en el presente estudio fueron las consecuencias de la política de *Medicaid* para subgrupos de pacientes con determinadas características étnicas y clínicas o con diferentes niveles de accesibilidad al tratamiento. También debe considerarse que las cohortes no fueron igualadas según la gravedad del cuadro clínico.

Los autores no recomiendan forzar a los pacientes a cambiar de medicación debido a cuestiones políticas. En cambio, la administración de un determinado antipsicótico debería ser respetada para los pacientes que iniciaron el tratamiento con anterioridad. De esta forma, se minimizará el riesgo de recaídas e interrupción del tratamiento. En coincidencia, los resultados obtenidos permiten indicar que la eliminación de la olanzapina de la lista de drogas preferidas por *Medicaid*, sin respetar la prescripción a los pacientes que ya recibían este antipsicótico, afectó la continuidad del tratamiento y aumentó la frecuencia de hospitalización y consultas de emergencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121358

5 - Diferencias entre Niños y Adolescentes en la Respuesta a la Atomoxetina y la Correlación entre la Calidad de Vida Relacionada con la Salud y los Síntomas Principales del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Metaanálisis de 5 Estudios de Atomoxetina

Wehmeier PM, Schacht A, Harpin V y colaboradores

Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Alemania y otros centros participantes

[Differences between Children and Adolescents in Treatments Response to Atomoxetine and the Correlation between Health-Related Quality of Life and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Core Symptoms: Meta-Analysis of Five Atomoxetine Trials]

Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 4(30), 2010

Una de las consecuencias más importantes del trastorno por déficit de atención e hiperactividad es la afectación de la calidad de vida relacionada con la salud; la atomoxetina sería de utilidad para disminuir este parámetro.

Según los resultados de un estudio reciente, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) afecta al 5.29% de los niños en edad escolar. Esta enfermedad se encuentra entre los trastornos psiquiátricos más frecuentes observados en la población pediátrica y se caracteriza por la presencia de inatención, hiperactividad e impulsividad. El diagnóstico de TDAH supone consecuencias negativas tanto a corto como a largo plazo, relacionadas con el funcionamiento académico, social, emocional e interpersonal y con la presencia

de comorbilidades psiquiátricas; asimismo, genera una carga significativa para el paciente y su familia. Una de las consecuencias más importantes del TDAH es la afectación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Este concepto multidimensional se asocia con aspectos subjetivos de la salud física, social y psicológica.

Existen estrategias terapéuticas eficaces para el tratamiento de los pacientes con TDAH que incluyen el empleo de psicoestimulantes o atomoxetina en combinación con la terapia conductual. La eficacia y tolerabilidad del inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina atomoxetina se demostró en numerosos estudios. La droga mejoró tanto el bienestar emocional como la CVRS en niños y adolescentes. Debe considerarse que la atomoxetina no es una droga con potencial de abuso; por lo tanto, puede resultar especialmente útil en pacientes con TDAH en comorbilidad con abuso de sustancias.

El TDAH puede persistir durante la adolescencia y la adultez. En este caso, se observa la disminución de los síntomas de hiperactividad e impulsividad con probabilidad de persistencia o empeoramiento de la inatención. Además, la presencia de TDAH puede afectar la transición entre la infancia y la adolescencia. Como resultado se observa un efecto negativo sobre la autoestima y la sociabilidad. Además, el adolescente con TDAH generalmente tiene disfunción académica vinculada con los síntomas de inatención; en cambio, la impulsividad afecta en mayor medida el funcionamiento no académico y aumenta la probabilidad de trastorno oposicionista desafiante y conductas de riesgo.

En el presente metanálisis se incluyeron estudios sobre el empleo de atomoxetina en pacientes con TDAH en que se evaluó la CVRS mediante el *Child Health and Illness Profile Child Edition* (CHIP-CE). El objetivo fue valorar el efecto de la edad sobre la afectación de la CVRS en niños y adolescentes con TDAH. También se evaluó la influencia de la edad sobre el efecto terapéutico de la atomoxetina en términos de CVRS. Por último, se analizó la correlación entre los síntomas principales del TDAH y la CVRS evaluados al inicio y al final de los estudios y el cambio entre ambas oportunidades de evaluación.

Métodos

Se incluyeron 5 estudios clínicos, de 8 a 12 semanas de duración, que evaluaron la atomoxetina en 794 pacientes de 6 a 15 años que cumplían los criterios de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) para el diagnóstico de TDAH. La mayoría de los pacientes tenía menos de 12 años. Todos presentaban una gravedad sintomática de al menos 1.5 desviación estándar sobre la norma ante la aplicación de la *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS). En uno de los estudios, esta escala fue reemplazada por la subescala de TDAH de Swanson, Nolan y Pelham-IV (SNAP). El diagnóstico de TDAH se corroboró mediante la *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version*. Además, en algunos estudios se aplicó la escala *Clinical Global Impression of Severity*.

El parámetro principal de evaluación considerado en el presente análisis fue el puntaje del CHIP-CE *Parent Report Form*. Este cuestionario permite evaluar la CVRS. La obtención de puntajes elevados es un indicador de mejor estado de salud. El efecto de la atomoxetina se valoró mediante la ADHD-RS. En este caso, la mejoría estuvo indicada por la disminución del puntaje.

Resultados

Con el fin de evaluar el efecto de la atomoxetina sobre la CVRS sólo se incluyeron los participantes de los estudios

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

controlados con placebo. Esto resultó en el análisis de la información correspondiente a 183 niños y 72 adolescentes tratados con atomoxetina y a 92 niños y 40 adolescentes que recibieron placebo. No obstante, la correlación entre los síntomas principales de TDAH y la CVRS se analizó de acuerdo con la información incluida en todos los estudios.

No se observaron diferencias entre los adolescentes y los niños en cuanto al sexo. El subtipo más frecuente de TDAH fue el combinado, en tanto que el subtipo inatento fue significativamente menos frecuente entre los niños en comparación con los adolescentes. La aplicación inicial del CHIP-CE permitió apreciar trastornos relacionados con la satisfacción con la propia persona, el bienestar emocional, la evitación del riesgo, el temor a los logros, la participación familiar y la resolución de problemas. Mientras que los adolescentes presentaron mayor nivel de afectación en términos de satisfacción con la propia persona, participación familiar, logros y desempeño académico, los niños presentaron mayor nivel de afectación vinculada con el bienestar emocional.

La atomoxetina tuvo un efecto terapéutico significativo sobre el puntaje del CHIP-CE en ambos grupos. Este efecto se verificó al considerar el puntaje total y el puntaje relacionado con el bienestar emocional y los logros. El efecto terapéutico tuvo una interacción significativa con la edad y fue mayor entre los adolescentes al considerar la evitación del riesgo.

El puntaje del CHIP-CE se correlacionó en forma negativa y sistemática con el resultado de la ADHD-RS. Esta correlación tuvo lugar al inicio y, en especial, al final del seguimiento y al considerar el cambio del puntaje entre ambas oportunidades. Este hallazgo indica que la obtención de un puntaje elevado en la ADHD-RS se asoció con una disminución del puntaje del CHIP-CE. Las correlaciones fueron más notorias en caso de evitación del riesgo y logros. En cambio, las correlaciones fueron más bajas en términos de satisfacción. No se hallaron diferencias significativas entre los niños y los adolescentes en cuanto a la correlación entre el resultado de la ADHD-RS y del CHIP-CE.

Discusión

Si bien la información sobre los beneficios del tratamiento de los pacientes con TDAH con psicoestimulantes o atomoxetina en términos de la CVRS es creciente, la mayoría de los estudios al respecto tuvo una duración breve. De acuerdo con los resultados del presente análisis, los niños obtuvieron un puntaje inicial total y en la subescala de hiperactividad/impulsividad de la ADHD-RS significativamente superior en comparación con los adolescentes. En coincidencia, en otros estudios se observaron patrones sintomáticos diferentes según la edad de los pacientes con TDAH. Mientras que la esfera sintomática hiperactiva/impulsiva disminuye de intensidad a medida que transcurre el tiempo, la inatención aumenta durante la adolescencia. Si bien en el presente análisis no se observaron diferencias significativas entre los niños y adolescentes en cuanto a la inatención, los autores notaron que a medida que disminuye la hiperactividad/impulsividad aumenta la importancia de la inatención.

La afectación de la CVRS evaluada mediante el CHIP-CE y observada en el presente análisis coincidió con lo informado en estudios anteriores. Asimismo, al igual que en el presente estudio, otros autores informaron afectación emocional, conductual y relacionada con los logros en pacientes con TDAH. Los autores sugieren que las relaciones y cuestiones familiares, el desempeño académico y la satisfacción con la propia persona son áreas más afectadas por los síntomas de TDAH durante la adolescencia en comparación con la infancia.

La correlación entre los síntomas principales de TDAH y la CVRS fue negativa, leve a moderada y no difirió significativamente según la edad de los pacientes. Dada la

afectación de la calidad de vida en pacientes con TDAH, es posible que existan factores diferentes de la sintomatología que permitan explicar esta afectación. En este sentido se destaca la presencia de comorbilidades psiquiátricas como los trastornos disocial, oposicionista desafiante, depresivos y de ansiedad.

En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, la administración de atomoxetina resultó útil para mejorar algunos aspectos de la CVRS. Además, los beneficios de la atomoxetina fueron mayores entre los adolescentes en comparación con los niños al considerar la evitación del riesgo y el temor a los logros. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre los factores que contribuyen con la afectación de los pacientes con TDAH, especialmente en términos de disminución de la CVRS.

Entre las limitaciones del presente metanálisis se menciona la heterogeneidad cultural y clínica de las muestras evaluadas. En segundo lugar, no se contó con información suficiente sobre el antecedente terapéutico de los pacientes. Además, el período de seguimiento fue breve para evaluar la mejoría de la CVRS. En cuarto lugar, la información se obtuvo mediante entrevistas a los padres y no a los pacientes. Finalmente, los autores destacan que la CVRS es un concepto definido en forma imprecisa cuya evaluación supone un desafío.

Conclusión

Los adolescentes con TDAH presentaron afectación inicial superior en comparación con los niños con la misma enfermedad. Ambos grupos etarios mostraron dificultades relacionadas con la evitación del riesgo y los logros, el bienestar emocional, la satisfacción con la propia persona, el funcionamiento familiar y la resolución de problemas. En la mayoría de los casos, la administración de atomoxetina fue eficaz para mejorar la CVRS. La droga resultó más eficaz en adolescentes al considerar la evitación del riesgo y el temor a los logros. Dado que la correlación inicial entre los síntomas principales de TDAH y la CVRS fue leve a moderada, parecen existir factores adicionales que influyen sobre la calidad de vida de los pacientes con TDAH.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121360

6 - Duloxetina en el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada

Kornstein SG, Russel JM, Ball SG y colaboradores

Virginia Commonwealth University, Richmond y otros centros participantes; EE.UU.

[Duloxetine in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder]

Expert Review of Neurotherapeutics 9(2):155-165, Feb 2009

El tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada debe permitir la mejoría del funcionamiento y los síntomas asociados, como el dolor y la prevención de recaídas a largo plazo. La duloxetina puede considerarse una droga de primera línea para el tratamiento de estos pacientes.

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es una enfermedad frecuente y discapacitante caracterizada por la presencia de preocupación excesiva y síntomas de ansiedad física y psíquica. Si bien se estima que entre el 4% y el 8% de los pacientes asistidos en el ámbito de la atención primaria presentan TAG, el diagnóstico sólo es correcto en

menos de la mitad de las oportunidades. Además, sólo el 20% de los pacientes con TAG recibe tratamiento adecuado en el nivel de atención primaria o en el contexto de la medicina general.

La disfunción asociada con el TAG se relaciona con diferentes aspectos del funcionamiento de los pacientes y puede ser similar a la generada por enfermedades físicas como las cardiopatías o la artritis. Además, la comorbilidad entre el TAG y otros trastornos psiquiátricos y enfermedades físicas es frecuente. Eso aumenta aún más el nivel de discapacidad de los pacientes. A lo antedicho debe sumarse la cronicidad del TAG y la ausencia de recuperación completa en más de la mitad de los casos. Por lo tanto, el tratamiento adecuado de los pacientes con TAG es importante y, en general, requiere la inclusión de una etapa de mantenimiento.

Si bien las benzodiazepinas fueron aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de los pacientes con TAG, su empleo generalmente tiene lugar en forma aguda. Esto se debe al riesgo de síntomas de rebote e interrupción, sedación, disfunción motora y cognitiva, dependencia y abstinencia. Por este motivo, se evaluó el empleo de agentes alternativos como los antidepresivos y los agonistas parciales del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} como la buspirona. No obstante, esta droga tiene comienzo lento de acción y perfil ansiolítico menos adecuado en comparación con las benzodiazepinas y los antidepresivos. En cuanto a estos últimos, la FDA aprobó el empleo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina y escitalopram) y de los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) (duloxetina y venlafaxina). Estas drogas se consideran agentes de primera línea para el tratamiento de los pacientes con TAG.

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar las características de la duloxetina y su utilidad en caso de TAG. También se realizó una revisión de la información disponible hasta la fecha de presentación de este trabajo (febrero de 2009).

Resultados

Características

La duloxetina es un IRNS con una vida media de eliminación de aproximadamente 12 horas. Su administración por vía oral se asocia con un pico de concentración a las 6 a 10 horas. Su cinética depende de la dosis y el metabolismo tiene lugar principalmente por las isoenzimas 2D6 y 1A2 del sistema enzimático citocromo P450. La duloxetina se encuentra aprobada por la FDA, además del TAG, para el tratamiento de los pacientes con depresión, dolor neuropático periférico diabético y fibromialgia, en tanto que su empleo se contraindica en combinación con los inhibidores de la monoaminoxidasa o en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Eficacia a corto plazo en pacientes con TAG

A continuación se evaluaron los resultados obtenidos en 4 estudios aleatorizados y controlados con placebo efectuados en pacientes adultos con TAG moderado a grave.

En el primero de los estudios, los 513 pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir 60 o 120 mg/día de duloxetina o placebo. Los grupos tratados con duloxetina presentaron resultados más favorables en comparación con los pacientes que recibieron placebo al considerar el puntaje

de la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A). Lo mismo se verificó respecto de los índices de respuesta y remisión, del puntaje de las escalas *Patient Global Impressions-Improvement* (PGI-I) y *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I), *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS) y *Sheehan Disability Scale* (SDS).

En el segundo estudio participaron 327 pacientes que fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir 60 a 120 mg/día de duloxetina o placebo. La duloxetina resultó estadísticamente superior en comparación con el placebo al considerar el puntaje total de la HAM-A, el índice de respuesta, la respuesta sostenida y el resultado de las escalas CGI-I, PGI-I y HADS.

El tercer estudio se llevó a cabo con el fin de comparar el tratamiento con duloxetina, venlafaxina o placebo. En este caso, la superioridad significativa de la duloxetina en comparación con el placebo se vio reflejada en el puntaje de las escalas HAM-A, CGI-I, PGI-I y HADS y en los índices de respuesta sostenida. Además, los índices de respuesta asociados con la administración de duloxetina o placebo fueron 47% y 37%, respectivamente, aunque la diferencia entre ambos grupos no resultó significativa.

Por último, se consideraron los resultados de un estudio de comparación entre el tratamiento con duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada o placebo. El tratamiento con 20 mg/día o con 60 a 120 mg/día de duloxetina resultó significativamente superior en comparación con el placebo al considerar el puntaje de las escalas HAM-A, CGI-I, PGI-I y HADS y los índices de respuesta y remisión.

El análisis conjunto de la información obtenida en los 4 estudios permitió indicar que el tratamiento con duloxetina o placebo se asocia con índices de respuesta del 53% y 35%, respectivamente. En cuanto a los índices de remisión, los valores hallados fueron 33% y 20%, en igual orden. Así, puede concluirse que la duloxetina es eficaz en comparación con el placebo para el tratamiento de los pacientes con TAG. No fue posible definir la superioridad del empleo de 120 mg/día en comparación con la administración de 60 mg/día. En coincidencia, la dosis de duloxetina aprobada por la FDA en caso de TAG es de 60 mg/día.

Comparación entre la duloxetina y la venlafaxina

Se llevó a cabo un análisis conjunto de no inferioridad mediante los datos obtenidos en 2 de los 4 estudios mencionados en que se incluyeron pacientes tratados tanto con duloxetina como con venlafaxina. Como resultado se observó que la administración de 60-120 mg/día de duloxetina no fue inferior en comparación con el empleo de venlafaxina en caso de TAG. De hecho, la duloxetina fue superior frente a la venlafaxina al considerar el parámetro principal de eficacia, es decir, el puntaje de la HAM-A y fue similar en las tasas de remisión. Los autores concluyeron que la eficacia de la duloxetina no fue inferior frente a la eficacia de la venlafaxina de liberación prolongada en caso de TAG.

Evolución sintomática

El curso del alivio sintomático es importante al tratar pacientes con TAG, ya que la mejoría temprana puede ser un indicador de respuesta futura y favorecer el cumplimiento terapéutico. Según los resultados de 2 de los 4 estudios considerados en el presente análisis, la diferencia entre la duloxetina y el placebo fue significativa desde la primera semana de tratamiento en adelante. En los 2 estudios restantes, esta diferencia tuvo lugar a partir de la segunda semana de tratamiento. Además, en un estudio reciente se informó que la respuesta temprana al tratamiento en caso de TAG se asoció con probabilidad elevada de respuesta y remisión posterior.



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

Efecto sobre el funcionamiento

El TAG se asocia con la afectación del funcionamiento cotidiano. De acuerdo con los resultados de 3 de los 4 estudios incluidos en el presente análisis, la duloxetina mejora significativamente el funcionamiento de los pacientes con TAG en comparación con el placebo. Asimismo, en 2 de los 3 estudios se observó la mejoría de la calidad de vida ante la administración de duloxetina en comparación con el empleo de placebo. La mejoría se verificó mediante la SDS, el *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form* y la escala *European Quality of Life Five Dimensions*. Un análisis adicional permitió observar que la mejoría del funcionamiento de los pacientes con TAG, generada por la duloxetina, se relacionó con la disminución de la ansiedad psíquica.

Efecto sobre el dolor

Los síntomas físicos dolorosos son un tema sustancial en caso de TAG, entre otros trastornos. De hecho, los síntomas somáticos y el dolor son los cuadros referidos con mayor frecuencia por los pacientes con TAG. El dolor asociado con el TAG puede ser inespecífico o consistir en la presencia de migrañas o artritis, entre otros cuadros. Este síntoma aumenta el costo de la enfermedad, en tanto que su tratamiento disminuye este costo y mejora el funcionamiento y el cumplimiento terapéutico. El dolor se asocia con la disfunción de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas involucradas en la aparición de depresión y ansiedad. En coincidencia, la administración de duloxetina se asocia con la mejoría del dolor asociado con la depresión, entre otras enfermedades. De acuerdo con los resultados de un estudio efectuado en pacientes con TAG, la duloxetina es significativamente superior en comparación con el placebo para mejorar el cuadro clínico en presencia de dolor. Esta mejoría se verificó mediante la aplicación de escalas como la HADS, la HAM-A y la SDS. Además, el empleo de una escala visual analógica permitió apreciar que la duloxetina disminuye significativamente el dolor en comparación con el placebo. Es decir, la duloxetina disminuye tanto la ansiedad como el dolor en caso de TAG.

Poblaciones especiales

De acuerdo con la información obtenida en los estudios a corto plazo, la duloxetina es significativamente eficaz en pacientes ancianos con TAG en comparación con el placebo. Asimismo, la droga resultó igualmente útil en hombres y mujeres. Aún no se cuenta con información sobre la utilidad de la duloxetina en niños y adolescentes.

Eficacia a largo plazo: prevención de recaídas

En un estudio se evaluó la utilidad de la duloxetina a largo plazo para prevenir las recaídas en pacientes con TAG mediante la inclusión de una fase de prevención de recaídas de 26 semanas de duración. Durante esta fase se administraron 60 a 120 mg/día de duloxetina o placebo. La administración de duloxetina se asoció con un período significativamente más prolongado hasta la aparición de recaídas en comparación con el empleo de placebo. Asimismo, los índices de recaídas ante la administración de placebo o duloxetina fueron de 41.8% y 13.7%, respectivamente. Por último, los pacientes tratados con placebo presentaron un empeoramiento del cuadro clínico durante el seguimiento en comparación con los sujetos que recibieron duloxetina. Los autores concluyeron que la continuidad del tratamiento con duloxetina durante 6 meses es de utilidad para prevenir las recaídas, el empeoramiento sintomático y el deterioro funcional de los pacientes con TAG.

Tolerabilidad y seguridad

La administración de duloxetina en pacientes con TAG se asoció con la aparición de eventos adversos similares a los

observados en pacientes con otros trastornos. Los cuadros más frecuentes fueron las náuseas, las cefaleas, los mareos, la xerostomía y la fatiga. La interrupción del tratamiento con duloxetina o placebo debido a la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 14.1% y 5.4% de los casos, respectivamente. Por último, la seguridad del tratamiento con duloxetina resultó adecuada tanto a corto como a largo plazo.

Discusión

El tratamiento de los pacientes con TAG debe permitir la mejoría del funcionamiento y de los síntomas asociados como el dolor y la prevención de recaídas a largo plazo. Los resultados de los estudios a corto plazo, considerados en el presente análisis, permiten indicar que la duloxetina es una droga de primera línea para el tratamiento de los pacientes con TAG. Debe considerarse que la administración de este agente resulta eficaz para disminuir el dolor asociado frecuentemente con el trastorno. Además, los beneficios de la duloxetina fueron clínicamente significativos al considerar los índices de respuesta, el funcionamiento y la magnitud de efecto. Por último, la duloxetina no fue inferior en comparación con la venlafaxina en caso de TAG.

Entre las limitaciones de los estudios considerados al efectuar el presente análisis se destaca la duración breve, la exclusión de los pacientes con comorbilidades y el patrocinio de la compañía responsable de la fabricación de la duloxetina. Resulta necesario contar con estudios adicionales sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con TAG.

Conclusión

La duloxetina debe considerarse una opción de primera línea para el tratamiento de los pacientes con TAG.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/121361

7 - Predictores de Persistencia del Tratamiento con Duloxetina en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Gelwicks S, Faries DE, Liu X

Eli Lilly and Company y otros centros participantes; Indianápolis, EE.UU.

[Predictors of Duloxetine Treatment Persistence for Patients with Major Depressive Disorder]

Health Outcomes Research in Medicine 2011

La obtención de información sobre los factores que afectan el cumplimiento del tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor que reciben duloxetina puede resultar de suma utilidad para los profesionales.

En general, los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) reciben tratamiento con inhibidores selectivos de la captación de serotonina (ISRS); no obstante, en estos casos, los índices de respuesta no superan el 60%. La eficacia del tratamiento antidepresivo se relaciona en gran medida con su continuidad; de hecho, el cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas se asocia con la prevención de recurrencias y recaídas durante al menos 2 años. Lamentablemente, la interrupción del tratamiento y el reemplazo de una droga por otra son frecuentes en la práctica clínica debido a cuestiones de tolerabilidad y eficacia.

El cumplimiento del tratamiento antidepresivo se encuentra influenciado por factores asociados con el paciente, la enfermedad, la medicación y el profesional y con aspectos

psicosociales; no obstante, la información al respecto es limitada y heterogénea. En cuanto al costo del tratamiento, se informó que el cambio de un antidepresivo por otro de diferente clase se asocia con el aumento del costo de la enfermedad. Por lo tanto, la obtención de información sobre los factores asociados con el cumplimiento terapéutico es importante. La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina aprobado para el tratamiento de los pacientes con TDM. La información sobre su empleo en la práctica clínica es escasa. La obtención de información sobre los factores que afectan el cumplimiento del tratamiento con la droga puede resultar de suma utilidad para los profesionales.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el efecto de los factores demográficos, la dosis inicial, el antecedente de tratamiento con otras drogas y la presencia de comorbilidades sobre la persistencia del tratamiento con duloxetina en pacientes con TDM. Esta persistencia se definió como el tratamiento continuo durante al menos 3 meses.

Pacientes y métodos

Se incluyó información seleccionada de una base de datos de una compañía aseguradora privada. Esta base de datos contiene información médica, farmacológica y demográfica correspondiente a más de 58 millones de pacientes atendidos en 70 instituciones ubicadas en los EE.UU. La información seleccionada correspondió a pacientes de 18 a 65 años que recibieron su primera prescripción para duloxetina entre abril de 2005 y marzo de 2006. Ningún paciente debía tener antecedentes de prescripción de duloxetina durante los 3 meses anteriores a la fecha índice. Además, todos debían tener al menos una solicitud de atención vinculada con el diagnóstico de TDM durante los 6 meses previos al inicio del tratamiento.

La persistencia del tratamiento con duloxetina se definió de acuerdo con la cantidad de días transcurridos entre el inicio del tratamiento y la fecha de finalización de la prescripción o de interrupción de las prescripciones durante más de 30 días o el final del estudio. La persistencia del tratamiento se consideró ante su continuidad durante al menos 3 meses. Los pacientes fueron clasificados según la administración inicial de dosis bajas, medias o elevadas de duloxetina. Estas dosis se correspondieron con el empleo de menos de 60, 60 o más de 60 mg/día de la droga. Las variables preterapéuticas consideradas fueron la presencia de comorbilidades y el antecedente de tratamiento farmacológico durante el semestre previo al inicio del tratamiento con duloxetina. También se tuvieron en cuenta las características demográficas de los pacientes en el momento de la fecha índice.

Resultados

Se incluyó la información correspondiente a 9 148 pacientes con una media de 45.6 años, en su mayoría de sexo femenino. El 63.5% de los participantes presentó persistencia terapéutica, en tanto que el 36.5% abandonó el tratamiento. La persistencia terapéutica se asoció con un promedio de edad 2 años mayor y con el sexo femenino en comparación con la interrupción del tratamiento. También se verificó una asociación entre la dosis inicial de duloxetina y la persistencia terapéutica. En este sentido, aproximadamente el 70% de los pacientes que cumplió el tratamiento había recibido una dosis inicial de al menos 60 mg/día; no obstante, no se observó una diferencia significativa en términos de persistencia terapéutica entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con 60 mg/día y los que recibieron dosis iniciales mayores de duloxetina. La

dosis inicial administrada en los pacientes que cumplieron el tratamiento fue significativamente mayor en comparación con la empleada entre aquellos que lo interrumpieron.

La persistencia terapéutica se asoció con probabilidad superior de antecedente de tratamiento con ISRS y antiinflamatorios y con probabilidad inferior de consumo de narcóticos y benzodiazepinas. Asimismo, se observó una asociación entre la probabilidad superior de cumplimiento terapéutico y la presencia de TDM recurrente y trastornos endocrinológicos comórbidos. En cambio, los pacientes que persistieron en tratamiento presentaron probabilidad inferior de tener enfermedades respiratorias y lesiones/envenenamiento.

El análisis de regresión logística multivariable llevado a cabo permitió apreciar una asociación significativa entre la probabilidad elevada de persistencia terapéutica y la administración de una dosis de duloxetina mayor o igual a 60 mg/día, la mayor edad y el antecedente de tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada. En cambio, la disminución de la persistencia terapéutica se asoció con la comorbilidad con la dependencia de alcohol o la enfermedad de Parkinson. La región de residencia, la edad y la dosis inicial de duloxetina tuvieron el valor predictivo más elevado. Concretamente, los pacientes con mayores probabilidades de persistencia terapéutica residían en la región central u oeste de los EE.UU., tenían al menos 36 años y habían recibido una dosis inicial de al menos 60 mg/día de duloxetina.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la persistencia del tratamiento con duloxetina se asocia significativamente con la administración de dosis iniciales mayores o iguales de 60 mg/día. Otros factores vinculados de manera significativa con la persistencia del tratamiento fueron la mayor edad, el antecedente de tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada o ISRS y la residencia en regiones centrales u occidentales de los EE.UU.

La relación directa entre la edad y la persistencia del tratamiento observada en el presente estudio coincide con lo informado en un estudio anterior. Los autores propusieron que los pacientes de mayor edad tendrían un nivel superior de conocimiento sobre el TDM y del tratamiento antidepresivo. Asimismo, la mayor edad se asociaría con una probabilidad superior de cronicidad y antecedente de tratamiento con otros antidepresivos. A su vez, esto se vincularía con el aumento de la probabilidad de tolerabilidad adecuada del tratamiento con duloxetina. En tercer lugar, es posible que los pacientes mayores tengan más probabilidades de recibir duloxetina en reemplazo de otro antidepresivo y presenten un nivel superior de cumplimiento y respuesta terapéutica.

La asociación entre el empleo de dosis iniciales de duloxetina mayores o iguales a 60 mg diarios y la persistencia terapéutica se vincularía con la respuesta inadecuada o lenta ante la administración de dosis inferiores. En cuanto a la relación entre la persistencia terapéutica y el antecedente de tratamiento con venlafaxina o ISRS, los autores sugieren que se debería al aumento de la tolerabilidad y de la respuesta positiva ante el reemplazo por duloxetina. Concretamente, el antecedente de tratamiento con ISRS disminuiría el riesgo de efectos adversos vinculados con la inhibición de la recaptación de serotonina. También es posible que la duloxetina se haya administrado en combinación con otra droga y que esta combinación aumente la persistencia terapéutica.

La persistencia terapéutica se asoció con el TDM recurrente y con la comorbilidad con trastornos endocrinológicos, en tanto que la interrupción del tratamiento se relacionó con la presencia de trastornos respiratorios y enfermedad de Parkinson, entre otros cuadros. Debe considerarse que la



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

carga vinculada con enfermedades clínicas y la cantidad de órganos afectados influyen de manera significativa y negativa sobre la evolución de los pacientes con TDM. A su vez, la gravedad de la depresión se asocia con el cumplimiento del tratamiento de las enfermedades clínicas como la diabetes. Finalmente, se destaca la asociación entre la persistencia terapéutica y la disminución de la probabilidad de consumo de benzodiazepinas o narcóticos. En este sentido, los autores propusieron que la comorbilidad con el dolor crónico o la ansiedad disminuirían la persistencia del tratamiento.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona su naturaleza de observación, retrospectiva y exploratoria y la exclusión de los pacientes más graves. Además, la persistencia del tratamiento se valoró según la prescripción de las drogas en lugar de evaluar el consumo real en forma directa. Es posible que no se hayan considerado predictores importantes de persistencia terapéutica no incluidos en la base de datos consultada. También se destaca que la aplicación de criterios de exclusión pudo haber disminuido la posibilidad de generalización de los resultados. Son necesarios estudios adicionales para evaluar la influencia de otras variables sobre la persistencia del tratamiento con duloxetina. Asimismo, sería útil conocer los beneficios clínicos y económicos de la persistencia del tratamiento con duloxetina a largo plazo.

Conclusión

El reconocimiento de las variables vinculadas con la persistencia y la interrupción del tratamiento antidepresivo resulta importante para prevenir las recaídas y recurrencias. Según los resultados obtenidos, la persistencia del tratamiento con duloxetina se asocia con diferentes variables demográficas y clínicas como la edad, la presencia de comorbilidades, el antecedente de tratamiento con otras drogas y la dosis inicial de duloxetina. A la hora de administrar duloxetina se recomienda evaluar el cumplimiento, especialmente en ausencia de antecedentes de tratamiento antidepresivo. Por último, los pacientes más jóvenes deberían ser alentados para cumplir con la terapia indicada.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121365

Novedades seleccionadas

8 - Signos Neurológicos Sutiles en Personalidades Esquizotípicas y su Relación con la Esquizofrenia

Chan RC, Wang Y, Manschreck TC y colaboradores

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 44(9):800-804, Sep 2010

Los endofenotipos son marcadores neurobiológicos cuantificables y heredables que se asocian con una enfermedad determinada. Su estudio forma parte de la investigación neuropsiquiátrica y se aplica a la esquizofrenia, entre otras enfermedades. Los signos neurológicos sutiles (SNS) se definen como alteraciones neurológicas que no se relacionan con la afección de una región cerebral específica ni forman parte de un síndrome neurológico definido. Estos signos pueden constituir endofenotipos y fueron encontrados con frecuencia elevada en individuos esquizofrénicos.

De acuerdo con los resultados de un estudio reciente, la afección estructural cerebral frontotemporal se observa en individuos con riesgo elevado de presentar esquizofrenia; por ejemplo, estos signos pueden observarse en individuos con rasgos esquizotípicos de la personalidad o en familiares de primer grado de los pacientes esquizofrénicos. Desde la perspectiva del neurodesarrollo, se sugiere que la vulnerabilidad genética para presentar esquizofrenia puede manifestarse como trastornos de la personalidad de tipo esquizofrénico. Según algunos autores, el nivel elevado de SNS es característico de estos pacientes.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el índice de prevalencia de SNS en individuos con características esquizotípicas de la personalidad. Los autores prestaron especial atención a la prevalencia de SNS y a su relación con los rasgos esquizotípicos en individuos sin familiares esquizofrénicos.

Un total de 781 estudiantes universitarios residentes en China completó el *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ). Esta herramienta fue diseñada para evaluar la presencia de características esquizotípicas de la personalidad de acuerdo con los criterios diagnósticos incluidos en la tercera edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III-R). La aplicación del SPQ permitió seleccionar 64 participantes con tendencia a presentar trastorno esquizotípico de la personalidad. Además, se incluyeron 51 individuos que conformaron el grupo control. En todos los casos se descartó el antecedente familiar de psicosis y la presencia de enfermedades psiquiátricas o neurológicas.

Para evaluar el cociente intelectual se empleó la *Wechsler Adult Intelligence Scale*. También se valoró la lateralidad manual mediante la *Annett Handedness Scale*. La presencia de SNS fue evaluada por psiquiatras mediante el *Cambridge Neurological Inventory* (CNI). Las subescalas del CNI aplicadas en el presente estudio permitieron apreciar la coordinación motora, la integración sensorial y la desinhibición.

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad, el nivel educativo y el cociente intelectual. La aplicación de las subescalas del CNI permitió apreciar diferencias significativas entre ambos grupos. Los pacientes con tendencia a tener personalidad esquizotípica presentaron una cantidad superior de SNS en comparación con aquellos sin esta tendencia. Por último, todos los SNS evaluados se correlacionaron de manera positiva y significativa con los rasgos esquizotípicos.

Los resultados coinciden con lo hallado en otros estudios

en los que se emplearon parámetros diferentes de evaluación de los aplicados en el presente análisis. De acuerdo con los hallazgos obtenidos, la presencia de características compatibles con el trastorno esquizotípico de la personalidad se asocia con un índice superior de SNS en comparación con la ausencia de estas características. Asimismo, el resultado del SPQ se correlacionó de manera significativa con la coordinación motora, la integración sensorial y la cantidad total de signos neurológicos.

Según Barkus y col., los pacientes psicóticos tienen una prevalencia significativamente superior de SNS en comparación con los individuos sanos. Esto constituiría un endofenotipo potencialmente relacionado con la esquizofrenia. Los autores del presente estudio sugieren que la relación significativa entre la presencia de SNS y los síntomas clínicos de esquizofrenia puede trasladarse a los pacientes con características esquizotípicas de la personalidad. Debe considerarse que los endofenotipos son independientes de la presencia de síntomas floridos o de la estabilidad de un rasgo determinado de la personalidad a medida que transcurre el tiempo. También se informó que la vulnerabilidad genética para presentar esquizofrenia puede tomar la forma clínica de un trastorno esquizotípico de la personalidad.

En el presente estudio, los SNS se asociaron significativamente con marcadores endofenotípicos de esquizofrenia vinculados con la atención sostenida, la memoria verbal y de trabajo y el control inhibitorio. Asimismo, a medida que aumentó la cantidad de SNS también empeoró el funcionamiento cognitivo. Los autores sugieren que existen sustratos neurales en común entre los marcadores cognitivos y los SNS y que estos signos parecen un marcador endofenotípico potencial de esquizofrenia.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que las características esquizotípicas de la personalidad se evaluaron mediante un cuestionario autoaplicado y que no se empleó una entrevista semiestructurada. En segundo lugar, no se incluyeron familiares psicóticos de primer grado de los participantes con rasgos de personalidad esquizotípica. Por último, la población estudiada no parece representativa de regiones no urbanas.

La tendencia a presentar un trastorno esquizotípico de la personalidad se asocia con una prevalencia significativamente superior de SNS en comparación con la ausencia de esta tendencia. Estos signos pueden considerarse un rasgo relacionado con la esquizofrenia.

 + Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/119075

9 - Asociación entre el Trastorno de Ansiedad Generalizada y el Pronóstico Desfavorable en la Enfermedad Coronaria

Martens EJ, de Jonge P, Whooley MA y colaboradores

Archives of General Psychiatry 67(7):750-758, Jul 2010

Existe una asociación entre factores psicológicos como el estrés y la muerte de origen cardiovascular. A su vez, estos factores contribuyen con el deterioro de la salud tanto en individuos sanos como en pacientes con enfermedad coronaria (EC). A propósito, se demostró que la depresión es un factor de riesgo independiente de EC y que su presencia afecta el pronóstico de los pacientes que ya presentan esta

enfermedad. En cambio, el papel de la ansiedad aún no se definió con precisión ni se evaluó en profundidad.

La prevalencia de ansiedad en pacientes con EC varía entre el 24% y el 31%. En caso de EC, los síntomas de ansiedad predicen la discapacidad, el aumento de los síntomas físicos y el deterioro del funcionamiento y la calidad de vida. En cuanto al papel de la ansiedad como factor de riesgo de EC futura, la información es heterogénea e insuficiente. De hecho, sólo existe un estudio sobre la importancia del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) sobre el pronóstico cardiológico. Dado que el TAG es una enfermedad frecuente y tratable, podría constituir un factor de riesgo modificable en pacientes con EC.

El presente estudio prospectivo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el efecto del TAG sobre la aparición de eventos cardiovasculares. Asimismo, se valoró la influencia de los factores demográficos, conductuales y biológicos, las comorbilidades y la gravedad de la cardiopatía.

Participaron 1 015 pacientes con antecedente de infarto de miocardio, estenosis mínima del 50% en una coronaria o más, antecedente de isquemia de esfuerzo o revascularización coronaria o diagnóstico de EC. La evaluación inicial se llevó a cabo mediante una entrevista psiquiátrica, la realización de análisis de sangre y orina, estudios ecocardiográficos en reposo y estrés y estudios electrocardiográficos y de esfuerzo. Esta última prueba se realizó de acuerdo con el protocolo de Bruce o una versión modificada de éste ante la imposibilidad de realización por parte del paciente. El objetivo fue estimar la capacidad de ejercitación. El análisis de sangre incluyó la medición de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta y baja densidad. La evaluación ecocardiográfica permitió estimar los volúmenes ventriculares izquierdos de fin de sístole y diástole y la fracción de eyección ventricular izquierda. Durante el ejercicio, los pacientes fueron evaluados para detectar trastornos de la motilidad ventricular e isquemia inducida por el ejercicio.

Los mediadores biológicos potenciales se evaluaron mediante un estudio electrocardiográfico que permitió apreciar la variabilidad de la frecuencia cardíaca. El análisis de muestras de orina de 24 horas permitió apreciar la concentración de noradrenalina y cortisol. También se evaluaron los niveles de proteína C-reactiva y ácidos grasos docosahexaenoico e eicosapentaenoico.

El diagnóstico de TAG se realizó mediante la versión computarizada de la *Diagnostic Interview Schedule for DSM-IV*. Esta herramienta también se utilizó para evaluar la presencia de trastorno depresivo mayor (TDM). Los mediadores conductuales potenciales valorados fueron el tabaquismo y el alcoholismo, el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el sedentarismo.

Otras características de los participantes consideradas en el presente estudio fueron la edad, el sexo, el origen étnico, el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC). También se registró y clasificó la medicación que consumía cada paciente. El seguimiento cardiovascular se realizó mediante entrevistas telefónicas anuales sobre el antecedente de hospitalización motivada por problemas cardíacos. En caso de un evento cardíaco se consideró la información incluida en las historias clínicas, los certificados de defunción y los registros electrocardiográficos. Los cuadros registrados fueron el accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, el accidente isquémico transitorio y el fallecimiento.

El 10.4% de los pacientes reunieron los criterios para el diagnóstico de TAG en el último año. La presencia de este trastorno se asoció con una edad más joven, mayor probabilidad de sexo femenino y de tener depresión mayor. También se halló una asociación entre el TAG, la mejor

fracción de eyección ventricular izquierda y el empleo de inhibidores del sistema renina-angiotensina, ansiolíticos y antidepresivos. Los pacientes con TAG presentaron niveles inferiores de ácidos grasos omega-3 y más probabilidades de ser tabaquistas, sedentarios y poco cumplidores con el tratamiento farmacológico.

Se registraron 371 eventos cardiovasculares durante el seguimiento, que tuvieron lugar durante 5 711 personas-año. El índice anual de eventos cardiovasculares ajustado por edad fue 9.6% y 6.6% en presencia o ausencia de TAG, respectivamente. La exclusión de los pacientes con TDM resultó en índices del 9.2% y 6.9%, en igual orden.

Las variables que cumplieron los criterios de factores de confusión o mediadores potenciales fueron el sexo masculino, la presencia de comorbilidades, la función ventricular izquierda y la capacidad de ejercitación. Lo mismo se verificó respecto del empleo de inhibidores del sistema renina-angiotensina y antidepresivos, escaso cumplimiento terapéutico, el nivel de actividad física, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el nivel de proteína C-reactiva. Las variables que no afectaron significativamente la magnitud del efecto del TAG fueron el diagnóstico de TDM, el empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ansiolíticos, el IMC, el tabaquismo, el nivel de serotonina y ácidos grasos y la concentración urinaria de noradrenalina y cortisol.

La asociación entre el TAG y la frecuencia elevada de eventos cardiovasculares tuvo lugar a pesar del ajuste del análisis para variables como el sexo masculino, la presencia de comorbilidades, la gravedad de la cardiopatía y el empleo de medicación. El análisis final permitió concluir que el TAG se asocia con aumento del 74% de la frecuencia de eventos cardiovasculares. Esta relación no se modificó al tener en cuenta el sexo, la edad o la presencia de TDM. La magnitud de efecto del TAG tampoco se modificó al realizar un análisis de sensibilidad mediante la inclusión del tabaquismo y de la fracción de eyección ventricular izquierda. Por último, la consideración del antecedente de tabaquismo no modificó el efecto del TAG.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el diagnóstico de TAG en pacientes con EC se asocia con una frecuencia superior de eventos cardiovasculares posteriores en comparación con la ausencia de TAG. La asociación entre el TAG y los eventos cardiovasculares no pudo explicarse mediante la consideración de diferentes mediadores potenciales. Existe un estudio anterior sobre la importancia del TAG en términos de pronóstico cardiovascular. En este caso, el TAG fue un predictor independiente de eventos cardíacos en pacientes con síndromes coronarios agudos. No obstante, no se evaluó la influencia de mediadores potenciales biológicos y conductuales.

Los autores del presente estudio hallaron que la asociación entre la depresión y los eventos cardiovasculares podía explicarse en presencia de un estilo de vida no saludable. Esto no fue posible al considerar la asociación entre el riesgo de eventos cardiovasculares y la presencia de trastornos de ansiedad. Es posible indicar que la ansiedad y los eventos cardiovasculares tienen mecanismos patológicos en común que incluyen la disfunción autonómica, la desregulación del sistema serotoninérgico y la presencia de marcadores de inflamación y coagulación. No obstante, los mediadores biológicos y conductuales considerados en el presente estudio no permitieron explicar el aumento del riesgo de eventos coronarios asociado con el diagnóstico de TAG.

No queda claro por qué existe una asociación entre el TAG y la evolución desfavorable de los pacientes con EC. Es posible que la ansiedad genere aumento del nivel de catecolaminas que se relaciona con pronóstico cardiovascular desfavorable, y que esta asociación no se haya podido

demostrar en el presente estudio. Otra posibilidad es que los pacientes ansiosos con EC parecen menos propensos a buscar cuidados médicos preventivos, posiblemente debido a estrategias evitativas. También se propuso que los pacientes con niveles elevados de ansiedad cumplen con la terapéutica en menor medida y tienen un nivel inferior de contacto con profesionales. Esto aumentaría el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores. Otra alternativa es que los pacientes ansiosos tengan mayores probabilidades de buscar atención y recibir diagnósticos médicos, aunque esto no permite explicar el aumento de la mortalidad. Son necesarios estudios adicionales que permitan comprender los mecanismos responsables de la asociación entre el TAG y la enfermedad cardiovascular.

La depresión podría interactuar con la ansiedad e influir sobre la asociación entre el TAG y los eventos cardiovasculares. Si bien el 80% de los pacientes con TAG evaluados en el presente estudio tenía depresión comórbida, la consideración de la depresión no afectó el efecto del TAG sobre el riesgo posterior de eventos cardiovasculares. Tampoco se halló una interacción entre el TAG y la depresión. Los resultados mencionados coinciden con lo informado en otros estudios. Por último, se destaca la asociación entre el TAG y la disminución de los niveles de ácidos grasos omega-3. A su vez, esta reducción se asoció con aumento del riesgo cardiovascular. Este hallazgo merece estudios adicionales.

Entre las limitaciones a considerar a la hora de evaluar los resultados del presente estudio se menciona que la mayoría de los participantes eran hombres mayores, lo que limita la generalización de los hallazgos. En segundo lugar, la asociación entre el TAG y el riesgo de eventos cardiovasculares podría deberse al aumento de la gravedad de la cardiopatía. Además, no se consideraron trastornos de ansiedad diferentes del TAG. A pesar de las limitaciones mencionadas, el diagnóstico de TAG podría considerarse un factor pronóstico en caso de EC, de utilidad para clasificar a los pacientes según el nivel de riesgo. Asimismo, la evaluación y el tratamiento de los pacientes con EC deben incluir la consideración de los trastornos de ansiedad. La atención de los pacientes podrá mejorarse mediante la puesta en marcha de programas de investigación sobre las consecuencias pronósticas del TAG, entre otras cuestiones. También es necesario contar con estudios adicionales sobre el efecto del tratamiento farmacológico y conductual del trastorno de ansiedad en cuanto a la evolución de la EC. Por último, el tratamiento de los pacientes con EC en comorbilidad con cuadros de ansiedad requiere la aplicación de estrategias multidisciplinarias.

Existiría una asociación entre el TAG y la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con EC. Esta relación no parece explicarse en términos de gravedad de la enfermedad o de mediadores conductuales o biológicos. Es necesario contar con información adicional para conocer los procesos responsables de asociación entre el TAG y el aumento del riesgo de eventos adversos en pacientes con EC y crear estrategias terapéuticas que permitan disminuirlo.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/resic.php/116760

10 - Utilidad del Raloxifeno en Mujeres Posmenopáusicas con Esquizofrenia

Kulkarni J, Gurvich C, Davis SR y colaboradores

Psychoneuroendocrinology 35(8):1142-1147, Sep 2010

El nivel elevado de estrógenos parece ejercer un efecto protector ante el comienzo o el agravamiento de los síntomas de la esquizofrenia. En coincidencia, en mujeres posmenopáusicas esquizofrénicas puede observarse una exacerbación de la enfermedad. Se propuso que los estrógenos tienen una acción similar a la de los antipsicóticos atípicos que incluye la interferencia con la neurotransmisión dopaminérgica y la actividad sobre el sistema serotoninérgico. Asimismo, los estrógenos revertirían algunos procesos neurodegenerativos observados en pacientes esquizofrénicos.

De acuerdo con los resultados de estudios recientes, el estradiol puede ser de utilidad para el tratamiento de las mujeres esquizofrénicas en edad fértil; no obstante, se desconoce la seguridad del tratamiento a largo plazo. En caso de premenopausia y posmenopausia, el empleo de estrógenos se ve dificultado por los niveles fluctuantes de estradiol endógeno y por el aumento del riesgo de cáncer de mama, respectivamente.

El clorhidrato de raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógenos que carece de los efectos adversos de estas hormonas. A su efecto agonista sobre el sistema nervioso central debe sumarse la acción antiestrogénica sobre el tejido mamario en ausencia de estimulación endometrial y la prevención de la pérdida de tejido óseo característica de la posmenopausia. En el sistema nervioso central, el raloxifeno actúa sobre vías normalmente afectadas en caso de esquizofrenia. En estudios recientes se informó que la administración de raloxifeno se asocia con la mejoría de la memoria verbal y del procesamiento psicomotor en mujeres posmenopáusicas esquizofrénicas.

En el presente estudio se compararon los resultados obtenidos hasta el momento ante el empleo de 120 mg/día raloxifeno en mujeres esquizofrénicas frente a los resultados de un estudio anterior de diseño similar en que se administraron 60 mg/día de la droga. En este último caso, el tratamiento con 60 mg/día de raloxifeno no resultó superior frente al placebo. Los autores propusieron que la administración de 120 mg/día de la droga sería superior en comparación con el empleo de 60 mg/día o con el empleo de placebo para mejorar la psicopatología de la esquizofrenia.

El estudio fue aleatorizado y a doble ciego, tuvo una duración de 12 semanas e incluyó la administración de raloxifeno o placebo en combinación con el tratamiento antipsicótico en curso. Las participantes tenían 45 años en adelante, reunían los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme y cursaban la premenopausia o la posmenopausia de acuerdo con el nivel hormonal y el resultado de la *Green Climacteric Scale*. El diagnóstico fue corroborado mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*. Todas las pacientes cursaban un período agudo de la enfermedad verificado mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

Las 35 participantes fueron distribuidas de manera aleatoria para recibir 120 mg/día de raloxifeno o placebo. La psicopatología de la esquizofrenia se evaluó mediante la PANSS a las 2, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas de estudio. Con el fin de evaluar la sintomatología depresiva se aplicó la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). La aparición de eventos adversos fue evaluada mediante la *Adverse Symptom Checklist*, la *Simpson Angus Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects* (SAS) y la *Barnes Akathisia Scale* (BAS).

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

No se observaron diferencias demográficas significativas entre ambos grupos. Debe considerarse que las pacientes tratadas con 60 mg/día de raloxifeno en el estudio efectuado con anterioridad presentaron un puntaje inicial significativamente inferior en la subescala de síntomas negativos de la PANSS, en la MADRS y la SAS en comparación con las participantes del presente estudio.

La administración de 120 mg/día de raloxifeno se asoció con la disminución significativa del puntaje total de la PANSS en comparación con el empleo de 60 mg/día de la droga o con la administración de placebo. La disminución del puntaje de la PANSS correspondiente a los síntomas positivos y del puntaje de la MADRS fue significativa y similar entre los grupos. No se observó una modificación sustancial del puntaje correspondiente a los síntomas negativos de la enfermedad al aplicar la PANSS.

El 90% de las pacientes refirió al menos un evento adverso durante la primera etapa de estudio, principalmente dificultades de concentración, fatiga y xerostomía; frecuencia que disminuyó a medida que transcurrió el tiempo y no difirió según la administración de placebo o de 60 o 120 mg/día de raloxifeno. Por último, no se observó una modificación significativa del puntaje de la BAS durante los estudios.

Los resultados obtenidos deben interpretarse con precaución debido a la inclusión de una cantidad limitada de participantes y al análisis conjunto de los resultados correspondientes a diferentes estudios. De todos modos, puede sugerirse que la administración de 120 mg/día de raloxifeno en mujeres esquizofrénicas es significativamente superior en comparación con el empleo de 60 mg/día de la droga o placebo para mejorar la psicopatología de la enfermedad. Además, se observó una tendencia de mejoría más rápida de los síntomas positivos. Los resultados coinciden con lo informado en un estudio anterior.

Es posible que el empleo de dosis superiores de raloxifeno permita el ingreso de una dosis eficaz al sistema nervioso central. Los autores señalan que los resultados obtenidos en el presente y en otros estudios permiten indicar la utilidad de los estrógenos como complemento terapéutico para las mujeres esquizofrénicas. Debe considerarse que el raloxifeno tiene beneficios secundarios como la inhibición de la resorción ósea, cuadro más frecuente en presencia de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión en comparación con la población general. Más aún, tanto los antidepresivos como los antipsicóticos pueden disminuir la densidad mineral ósea en forma directa.

La administración complementaria de 120 mg/día de raloxifeno en mujeres posmenopáusicas esquizofrénicas se asocia con una mejoría sintomática significativamente superior en comparación con el empleo de placebo o de 60 mg/día de la droga.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119071

11 - Importancia de la Evaluación y el Tratamiento Adecuado en los Trastornos de la Conducta Alimentaria

Sim LA, McAlpine DE, Clark MM y colaboradores

Mayo Clinic Proceedings 85(8):746-751, Ago 2010

Cerca de la mitad de los adultos que presentan trastornos de la conducta alimentaria son diagnosticados en el ámbito de la atención primaria; no obstante, el diagnóstico y el tratamiento en estos pacientes, por parte de los profesionales del nivel de atención primaria, son insatisfactorios. Esto permite indicar

que los diagnósticos tienen lugar una vez que el cuadro clínico está avanzado.

El presente estudio de revisión se llevó a cabo con el fin de evaluar el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastornos de la alimentación observados con mayor frecuencia en el ámbito de la atención primaria.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de artículos publicados entre enero de 1983 y septiembre de 2009 en las bases de datos PubMed y Medline.

La anorexia nerviosa (AN) se observa principalmente en mujeres jóvenes y tiene una prevalencia del 0.5% al 1%. El cuadro clínico consiste en un peso corporal anormalmente bajo, miedo a aumentar de peso y autoevaluación excesiva del peso y el cuerpo. La amenorrea también es frecuente, aunque su consideración como criterio diagnóstico es discutida. Existen dos tipos de AN: restrictivo y atracón/purga. En el primer caso, los pacientes presentan ingesta calórica restringida y las conductas de atracón o purga son infrecuentes, mientras que, en el segundo caso, los atracones y las conductas compensatorias destinadas a prevenir el aumento ponderal son la característica principal. De todos modos, muchos pacientes con AN de tipo restrictivo presentarán atracones y bulimia nerviosa (BN) con posterioridad, generalmente durante los primeros 5 años de evolución. En estos casos, también es posible la reaparición de la AN. El pronóstico de los pacientes con esta enfermedad es desfavorable. El índice de recuperación varía entre el 35% y el 85% y la recuperación puede demorar hasta 79 meses. En algunos casos, la enfermedad se torna crónica. A las consecuencias físicas de la AN y la disminución ponderal excesiva se deben sumar las comorbilidades psicológicas frecuentes y el riesgo elevado de suicidio. Mientras que la depresión se asocia con la restricción calórica y, en general, se resuelve con la ingesta adecuada, la ansiedad suele preceder a la aparición de la enfermedad. Entre los efectos de la AN a largo plazo se incluye la afección grave de la masa ósea. En estos casos, la utilidad de los anticonceptivos orales es cuestionable y dificulta la identificación de los ciclos menstruales naturales y su utilización como motivación para la recuperación.

Los pacientes con AN requieren tratamiento urgente y evaluación exhaustiva con el fin de evitar la deshidratación, los desequilibrios hidroelectrolíticos y los trastornos renales y cardíacos. Debe considerarse que la hipomagnesemia puede relacionarse con la hipopotasemia y ser resistente a la alimentación. La alcalosis metabólica es especialmente frecuente en pacientes que vomitan, en tanto que la hipofosfatemia es un indicador de síndrome de realimentación que, a su vez, puede resultar en la aparición de delirios, arritmias, coma y muerte. Para prevenir el síndrome de realimentación es aconsejable aumentar la cantidad de alimentos en forma gradual. Se recomienda administrar suplementos de fósforo desde el inicio del tratamiento y evaluar y tratar los trastornos electrolíticos en forma diaria. Los pacientes con peso corporal inferior al 70% del ideal o que presentan bradicardia, hipotensión, hipopotasemia, hipofosfatemia o hipoglucemia deben ser internados.

Se recomienda aplicar una estrategia multidisciplinaria para tratar los pacientes con AN, con participación de médicos, nutricionistas y psicólogos. Lamentablemente, no existen investigaciones sistemáticas sobre esta estrategia terapéutica. Si bien se informó que la psicoterapia inespecífica es superior en comparación con otras estrategias, en niños y adolescentes se observó la utilidad de la terapia familiar; en estos casos, la familia se convierte en un recurso terapéutico. En cuanto a la farmacoterapia, si bien en la mayoría de los casos se emplean inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, su utilidad no fue demostrada en forma adecuada hasta el momento.

La prevalencia de BN entre las mujeres supera la de la AN; no obstante, la búsqueda de tratamiento es menos frecuente en el primer caso debido a la ausencia de signos clínicos evidentes como la delgadez extrema. La mayoría de los pacientes con BN tiene entre 16 y 22 años. Este trastorno puede ser de tipo purgativo o no; en el primer caso, el atracón es seguido por una conducta compensatoria destinada a evitar el aumento ponderal, como la inducción de vómitos o el abuso de laxantes y diuréticos. En cambio, los pacientes con BN de tipo no purgativo recurren a conductas como el ejercicio extremo, el ayuno o la dieta estricta. Puede existir comorbilidad entre la BN y la AN, ya que los pacientes pueden presentar conductas de atracón y purga en presencia de bajo peso y amenorrea; no obstante, la conversión desde la BN hacia la AN es infrecuente.

El diagnóstico de BN puede realizarse durante estadios tempranos de la enfermedad mediante el cuestionario *Sick Control On Fat Food* (SCOFF). Si bien el cuestionario incluye 5 preguntas simples y se considera que, de obtenerse 2 respuestas afirmativas, los pacientes deben ser investigados en forma más exhaustiva, es recomendable prestar atención aunque exista sólo una respuesta afirmativa. El examen físico puede no arrojar signos de BN, ya que la mayoría de los pacientes presenta peso corporal normal. Entre los indicios a considerar se incluye el signo de Russell, las caries frecuentes, las abrasiones en el dorso de la mano provocadas por el contacto con los incisivos durante la inducción del vómito, la hipopotasemia, la hipocloremia y la alcalosis metabólica. Las complicaciones de la BN son los trastornos hidroelectrolíticos y la disfunción intestinal.

Entre las estrategias terapéuticas más eficaces en caso de BN se destaca la terapia cognitivo conductual (TCC) destinada a modificar la conducta y el pensamiento que mantienen el cuadro clínico. El único agente aprobado por la *Food and Drug Administration* en estos casos es la fluoxetina. No obstante, se informó la utilidad de otros antidepresivos con excepción del bupropión, dado que puede generar convulsiones. Finalmente, el tratamiento farmacológico debe considerarse un complemento de la psicoterapia.

El cuadro clínico que caracteriza los pacientes con trastorno por atracones es la ingesta de grandes cantidades de alimentos durante un lapso de 2 horas, acompañada por la sensación de pérdida de control y la ausencia de conductas compensatorias posteriores. Esto puede combinarse con malestar estomacal e ingesta rápida, solitaria y en ausencia de hambre, entre otros síntomas. El trastorno tiene una prevalencia de hasta el 3% en la población general, que alcanza el 50% en caso de obesidad grave. El cuadro afecta tanto a hombres como a mujeres de 25 a 50 años.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre el trastorno por atracones y los episodios de sobreingesta. Estos últimos generalmente tienen lugar en situaciones sociales en las que el alimento es abundante y el individuo se encuentra de buen ánimo y acompañado. En cambio, los pacientes con trastorno por atracones generalmente comen solos, presentan sentimientos negativos y un pensamiento extremista. Para diagnosticar a los pacientes con trastorno por atracones puede ser de utilidad la aplicación del *Eating Attitudes Test*, de la *Eating Disorder Diagnostic Scale* o del *Questionnaire on Eating and Weight Patterns-Revised*.

En general, las consecuencias físicas del trastorno por atracones son aquellas vinculadas con la obesidad. A propósito, la prevalencia elevada de obesidad en la población con trastorno por atracones puede dificultar la elección del tratamiento. Algunos autores sugieren la utilidad de la disminución ponderal previa para obtener resultados favorables a largo plazo. La TCC es la mejor estrategia para estos pacientes, en tanto que la farmacoterapia no arrojó

resultados muy alentadores. La sibutramina puede ser útil, aunque no es recomendable en pacientes con alteraciones cardiovasculares. También se informó la utilidad del tratamiento combinado con topiramato u orlistat y TCC. Se recomienda aplicar una estrategia que incluya farmacoterapia, psicoterapia y asesoramiento nutricional.

El síndrome del comedor nocturno se describe en presencia de anorexia matutina, hiperfagia vespertina e insomnio. La hiperfagia vespertina o nocturna y el insomnio de conciliación deben estar presentes para realizar el diagnóstico; también pueden observarse despertares nocturnos. La prevalencia del síndrome aumenta a medida que lo hace la adiposidad y puede alcanzar el 5.2%, 14% y 42% en la población general, en caso de obesidad y en individuos que solicitan cirugía bariátrica, respectivamente. El cuadro clínico puede exacerbarse con el estrés y debe diferenciarse del trastorno de la alimentación relacionado con el sueño nocturno, una parasomnia que se observa en individuos semiconscientes, sonámbulos o tratados con hipnóticos.

En general, los comedores nocturnos tienen episodios de ingesta frecuente, consumen la mayor proporción de las calorías diarias entre las 20 y las 6 y presentan despertares nocturnos. No obstante, la ingesta calórica no difiere en comparación con lo observado en sujetos sanos. Otra característica del síndrome del comedor nocturno es que los pacientes consumen principalmente carbohidratos y presentan afectación del estado de ánimo caracterizada por depresión, estrés o baja autoestima. Las complicaciones más importantes del cuadro clínico se vinculan con la obesidad. Lamentablemente, no existe un tratamiento consensuado para estos pacientes, aunque se informó la utilidad de la sertralina. El asesoramiento nutricional y psicológico y la psicoeducación no deben dejarse de lado.

La mayoría de los pacientes con trastornos de la alimentación no reúnen los criterios para el diagnóstico de AN o BN y reciben el diagnóstico de trastorno de la alimentación no especificado. Esta categoría indica la necesidad de efectuar evaluaciones adicionales, ya que la ausencia de criterios para el diagnóstico de BN o AN no excluye la presencia de un trastorno de la alimentación. De hecho, estos pacientes generalmente presentan cuadros clínicos graves.

Los pacientes con trastornos de la alimentación presentan cuadros graves que disminuyen su calidad de vida, tienen consecuencias significativas y suponen mayor utilización de los recursos de salud. Por lo tanto, su evaluación adecuada es de fundamental importancia. En la mayoría de los casos, el tratamiento debe ser multidisciplinario. El profesional debe tener una actitud inalterable para que el paciente no se sienta juzgado y logre recuperarse.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119069

12 - El Determinante Principal de la Carga Económica de la Depresión Seria la Resistencia al Tratamiento

Fostick L, Silberman A, Amital D y colaboradores

European Neuropsychopharmacology 20(10):671-675, Oct 2010

La prevalencia anual estimada de depresión resistente al tratamiento es del 2% al 3%. Esta enfermedad tiene consecuencias significativas tanto para el paciente como para su familia y la sociedad. Si bien existen numerosos tratamientos antidepresivos, hasta el 70% de los pacientes no responde en forma adecuada y la mitad de los casos que

responde presenta síntomas residuales.

El costo económico de la depresión es una cuestión de interés público y alcanza niveles muy elevados. Según lo estimado en 2000 en los EE.UU., este costo alcanza los 83.1 miles de millones de dólares. A la hora de evaluar el costo de la depresión pueden separarse los costos directos de los indirectos. Los primeros se vinculan con el tratamiento antidepresivo, en tanto que los segundos se relacionan con las consecuencias de la depresión. Uno de los factores que más contribuye con el costo económico de esta enfermedad es el ausentismo laboral, aunque esta cuestión no se evalúa con frecuencia.

El curso de la depresión es heterogéneo. La respuesta al tratamiento supone una disminución de la duración del cuadro clínico; en cambio, la ausencia de respuesta o la respuesta parcial pueden asociarse con un curso prolongado. La presencia de síntomas psicóticos puede generar resistencia al tratamiento al aumentar la gravedad del cuadro clínico; por otro lado, la depresión con síntomas melancólicos, a pesar de ser un cuadro grave, no parece generar resistencia al tratamiento. Lamentablemente, no existe información suficiente sobre la relación entre el costo económico de la depresión y la gravedad o la cronicidad de la enfermedad.

Las definiciones de depresión resistente al tratamiento incluidas en la bibliografía son heterogéneas: según el *European Union's Committee for Propriety Medicinal Products*, la depresión resistente al tratamiento tiene lugar ante la ausencia de respuesta a 2 tratamientos consecutivos con drogas de diferentes clases, administradas en forma adecuada en términos de dosis y duración. En el presente estudio se adoptó esta definición.

El objetivo fue evaluar las consecuencias económicas de la depresión resistente al tratamiento relacionadas con el costo directo e indirecto de la enfermedad. Además, se analizó la contribución de la cronicidad y la gravedad de la depresión.

Participaron del presente estudio 107 pacientes ambulatorios con depresión unipolar que habían recibido al menos una vez tratamiento antidepresivo adecuado durante el último episodio de la enfermedad (dosis óptimas del psicofármaco por al menos 4 semanas). Para confirmar el diagnóstico, los participantes fueron entrevistados mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview*. Los síntomas depresivos fueron evaluados mediante la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS).

Los costos directos e indirectos de la enfermedad se valoraron mediante un cuestionario autoadministrado que permitió considerar la cantidad de evaluaciones diagnósticas, las consultas, hospitalizaciones y los días laborales perdidos por paciente durante el último episodio depresivo. El costo del tratamiento se evaluó según los precios publicados por el *Israeli Ministry Of Health* y la gravedad de la depresión se valoró mediante la HDRS. Los participantes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con su respuesta al tratamiento. La falta de respuesta se definió por la obtención de un puntaje mayor o igual a 17 en la HDRS. El fracaso de los tratamientos anteriores se evaluó según el antecedente de cambio de droga, en tanto que la depresión resistente al tratamiento se estableció en ausencia de respuesta a 2 drogas o más con mecanismo diferente de acción.

No se observaron diferencias entre los pacientes con depresión resistente al tratamiento o sin ella en términos de edad, sexo y estado civil. En cuanto a la gravedad de la depresión, el puntaje de la HDRS fue significativamente superior entre los pacientes con depresión resistente al tratamiento. También se halló una diferencia significativa entre ambos grupos en términos de costos directos e indirectos de la depresión. Estos costos fueron superiores para el grupo con depresión resistente al tratamiento.

En cuanto a la relación entre la gravedad y el costo de la depresión, se halló una correlación positiva y significativa entre el puntaje medio de la HDRS y el costo de la enfermedad. La depresión más grave tuvo lugar entre los pacientes con resistencia al tratamiento, cuadro que se correlacionó en forma significativa con el costo de la enfermedad vinculado con la realización de estudios diagnósticos, hospitalizaciones y consultas psiquiátricas. En cambio, no se observó una asociación entre el puntaje medio de la HDRS y los costos evaluados.

La depresión resistente al tratamiento se relacionó con la gravedad y con el aumento del costo de la enfermedad; a su vez, la gravedad de la depresión se correlacionó en forma positiva con el costo de la enfermedad, aunque esta asociación no perduró al tener en cuenta la varianza compartida entre la gravedad de la depresión y la enfermedad resistente al tratamiento. Por lo tanto, la relación entre la gravedad de la depresión mayor y el costo de la enfermedad parece asociarse con la resistencia al tratamiento.

El costo elevado de la depresión resistente al tratamiento se demostró en diferentes estudios y se vincularía principalmente con el uso de servicios médicos, la disminución de la productividad y el ausentismo laboral. También se informó que el gasto en salud aumenta a medida que lo hace el nivel de resistencia al tratamiento antidepresivo.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que la evaluación de la respuesta al tratamiento fue retrospectiva. En segundo lugar, no se consideró el costo de las drogas. Además, la cantidad de participantes fue relativamente baja. Son necesarios estudios adicionales para obtener resultados más concluyentes.

El determinante principal de la carga económica de la depresión sería la resistencia al tratamiento y no la gravedad del cuadro clínico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/119072

13 - La Duración del Tratamiento Antipsicótico Influye sobre el Riesgo de Caídas y Fracturas en Ancianos

Mehta S, Chen H, Johnson ML y Aparasu RR

Drugs & Aging 27(10):815-829, 2010

La administración de antipsicóticos atípicos (AA) en la población anciana sólo se encuentra aprobada en caso de esquizofrenia o trastorno bipolar; no obstante, en la práctica clínica se observa con frecuencia creciente en pacientes con demencia o depresión, entre otros cuadros. Entre los motivos del empleo cada vez más habitual de AA en pacientes ancianos se destacan las indicaciones fuera de prospecto y la percepción de seguridad asociada con su administración en comparación con el empleo de agentes típicos.

La administración de antipsicóticos se asoció con aumento del riesgo de caídas y fracturas en ancianos hospitalizados o residentes en la comunidad. Según la información disponible, la frecuencia elevada de caídas y fracturas en pacientes hospitalizados puede relacionarse con los efectos adversos de los antipsicóticos, especialmente la sedación, los síntomas extrapiramidales, las discinesias tardías y la hiperprolactinemia.

Tanto las caídas como las fracturas en la población anciana representan un problema de salud pública y tienen consecuencias significativas en términos médicos y económicos. Por ejemplo, se estima que las caídas son la causa principal de muerte accidental en individuos mayores

de 65 años; además, más del 90% de las fracturas de cadera observadas en ancianos se relacionan con caídas. Esto se asocia con la disminución de la calidad de vida y con el aumento de la mortalidad.

La información disponible permite indicar una asociación entre el tratamiento antipsicótico y el riesgo de caídas y fracturas en ancianos; no obstante, la información sobre este riesgo ante la administración de agentes típicos o atípicos es limitada. Dado el empleo frecuente de antipsicóticos en ancianos, es fundamental contar con información sobre la ventaja relativa del tratamiento con un agente determinado.

El presente estudio retrospectivo de cohortes ajustado por propensión se llevó a cabo con el objetivo de comparar el efecto de los AA y típicos en términos de riesgo de internación o consulta a servicios de emergencias relacionado con la presencia de caídas o fracturas en la población anciana residente en la comunidad.

Se empleó la información incluida en la *IMS LifeLink Health Plan Claims Database*. Esta base de datos abarca información correspondiente a más de 60 millones de pacientes y permite evaluar las características demográficas, la utilización de servicios médicos, el diagnóstico y la adquisición de drogas, entre otros aspectos. El diseño del estudio estuvo destinado a comparar el riesgo de caídas y fracturas entre los pacientes de 50 años en adelante tratados con antipsicóticos típicos y atípicos. La fecha índice se correspondió con la primera prescripción de antipsicóticos. El período de seguimiento tuvo una duración de 6 meses a un año.

La exposición a los antipsicóticos se evaluó según las prescripciones registradas en la base de datos. Las drogas atípicas prescritas fueron clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol. En cuanto a los agentes típicos, los fármacos indicados fueron loxapina, flufenazina, triflupromazina, clorprotixeno, haloperidol, clorpromazina y tioridazina, entre otras. El parámetro principal de evaluación fue la hospitalización o la consulta a servicios de emergencia vinculada con una caída o fractura de fémur dentro de un período de un año desde la fecha índice.

La técnica de ajuste según el puntaje de propensión se aplicó con el objetivo de minimizar las diferencias entre ambos grupos. Para estimar este puntaje se consideraron variables como las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes.

Se incluyeron 39 587 usuarios nuevos de antipsicóticos: 26 991 recibieron agentes típicos y 12 596 fueron tratados con AA. El puntaje de propensión indicó que ambos grupos fueron similares en términos de características iniciales. En cambio, difirieron significativamente en cuanto al tipo de especialista consultado, las causas de hospitalización, la presencia de esquizofrenia o cáncer y el tratamiento antidepresivo durante los 6 meses anteriores a la administración de antipsicóticos.

Se identificaron 825 casos de caídas o fracturas posteriores al inicio del tratamiento antipsicótico. En total, 450 y 375 casos tuvieron lugar en pacientes tratados con AA y típicos, respectivamente. La duración media del seguimiento para ambos grupos fue 332.31 ± 63.90 y 334.69 ± 61.48 días, respectivamente. El período medio hasta la caída o fractura fue 279.7 ± 114.62 y 288.02 ± 114.73 días, en igual orden. Los resultados permiten indicar que la administración de AA se asoció con mayor riesgo de caídas en comparación con el empleo de antipsicóticos típicos; no obstante, al realizar el análisis del modelo proporcional de Cox, la diferencia no fue significativa. La duración del tratamiento mayor de 90 días se asoció significativamente con el aumento del riesgo de caídas y fracturas en comparación con la duración menor de 30 días. Otros factores asociados con este riesgo fueron el tratamiento con ansiolíticos o antiepilépticos y el antecedente de internación durante los 6 meses anteriores a la fecha índice.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración de antipsicóticos típicos no difiere significativamente en comparación con el empleo de AA en cuanto al riesgo de caídas y fracturas al tener en cuenta la duración del tratamiento y el empleo concomitante de otros psicofármacos. Estos hallazgos parecen relacionarse con las características farmacológicas de las drogas. Los antipsicóticos típicos tienen afinidad elevada por los receptores dopaminérgicos D_2 , que favorece la aparición de síntomas extrapiramidales, disquinesias tardías e hiperprolactinemia. En cuanto a los AA, su interacción con los receptores serotoninérgicos $5-HT_{2A}$ y dopaminérgicos D_2 se asocia con probabilidad inferior, pero no nula, de síntomas extrapiramidales, discinesias tardías e hiperprolactinemia transitoria. Según los resultados de un metanálisis reciente, los AA no difieren significativamente en comparación con los agentes típicos en términos de aparición de síntomas extrapiramidales. Además, debe considerarse que los AA bloquean receptores serotoninérgicos e histaminérgicos y, en consecuencia, aumentan el riesgo de sedación e hipotensión ortostática. Además, ambos tipos de drogas favorecen la hiperprolactinemia y la disminución de la densidad mineral ósea.

Los autores concluyen que el tratamiento con antipsicóticos típicos como atípicos genera riesgo similar de caídas y fracturas. Además, la duración del tratamiento fue un predictor significativo de ambos parámetros. Por lo tanto, se recomienda evaluar los pacientes ancianos que reciben antipsicóticos a largo plazo. Se halló una diferencia significativa entre ambos grupos en términos de duración del tratamiento. Concretamente, la prescripción de AA tuvo lugar durante un período más prolongado en comparación con el grupo restante. Es posible que la duración del tratamiento antipsicótico sea un factor más importante que las características del antipsicótico en términos de riesgo de caídas y fracturas. Otra cuestión importante es el empleo concomitante de otros psicofármacos que pueden aumentar el riesgo en forma acumulativa. De hecho, se informó que, en forma significativa, los ancianos que tienen caídas reciben drogas que actúan sobre el sistema nervioso central. En coincidencia con lo informado en otros estudios, el tratamiento con ansiolíticos o antiepilépticos se asoció con el riesgo de caídas y fracturas en forma significativa. Se recomienda precaución con el fin de disminuir el riesgo de caídas asociado con estos tratamientos. Finalmente, las hospitalizaciones durante los 6 meses anteriores a la fecha índice fueron un predictor importante de riesgo de internación o consultas a los servicios de emergencias motivados por las caídas o fracturas. Este resultado es similar a lo informado en otros estudios.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona la imposibilidad de corroborar que los pacientes tomaron la medicación prescrita. Además, la información incluida en la base de datos fue incompleta. Los resultados sólo pueden generalizarse a los ancianos residentes en la comunidad. Por último, no fue posible evaluar la relación entre la dosis de antipsicóticos y el riesgo de caídas y fracturas. Son necesarios estudios adicionales para evaluar la seguridad del tratamiento antipsicóticos en ancianos.

En pacientes ancianos residentes en la comunidad, el tratamiento con AA no se asoció con un riesgo diferente de caídas y fracturas en comparación con la administración de antipsicóticos típicos. En cambio, este riesgo se relacionó con la mayor duración del tratamiento. Se recomienda precaución y evaluación regular al prescribir antipsicóticos a largo plazo a la población anciana.

Contacto Directo

con expertos

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

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr. lo siguiente:

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

TD N°	Título	Dirección
A	Falacias, Controversias y Realidades...	● Dr. A. Madoz-Gúrpide. Centro de Salud Mental San Blas, 28037, Madrid, España.
1	Análisis Cruzado del Genoma Completo...	● Dr. J. W. Smoller, Center for Human Genetic Research, MA 02114, Boston, Massachusetts, EE.UU.
2	Valor Predictivo de los Cambios...	● Dra. V. P. Hoffmann. Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, IN 46285, Indianápolis, EE.UU.
3	Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento...	● Dr. P. H. Robert. Institución: Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Hôpital de Cimiez, 06000, Nice, Francia
4	Aumento de la Interrupción...	● Dr. J. Signorovitch. Analysis Group, Inc., MA 02199, Boston, Massachusetts, EE.UU.
5	Diferencias entre Niños y Adolescentes...	● Dr. P. M. Wehmeier. Lilly Deutschland GmbH, Medical Department, Bad Homburg, Alemania
6	Duloxetina en el Tratamiento del Trastorno...	● Dra. S. G. Kornstein. Virginia Commonwealth University, Department of Psychiatry, VA 23298-0710, Richmond, Virginia, EE.UU.
7	Predictores de Persistencia del...	● Dr. S. Gelwicks. Eli Lilly and Company, IN 46285, Indianápolis, Indiana, EE.UU.
8	Signos Neurológicos Sutiles...	● Dr. R. C. K. Chan. Neuropsychology and Applied Cognitive Neuroscience Laboratory, Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China
9	Asociación entre el Trastorno...	● Dra. E. J. Martens. Department of Medical Psychology, Tilburg University, 5000 LE, Tilburg, Países Bajos
10	Utilidad del Raloxifeno en Mujeres...	● Dr. J. Kulkarni. Monash Alfred Psychiatry Research Centre, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia
11	Importancia de la Evaluación...	● Dra. L. A. Sim. Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, MN 55905, Rochester, Minnesota, EE.UU.
12	El Determinante Principal de la Carga...	● Dr. L. Fostick. Department of Communication Disorders, Ariel University Center of Samaria, 40700, Samaria, Israel
13	La Duración del Tratamiento Antipsicótico...	● Dr. R. R. Aparasu. Department of Clinical Sciences and Administration, College of Pharmacy, University of Houston, Texas Medical Center, TX 77030-3407, Houston, Texas, EE.UU.

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Con qué trastorno se relacionan los polimorfismos de nucleótido único cercanos al gen de la adrenomedulina ubicado en el cromosoma 11p?	A) Se relaciona con un costo superior asociado con el tratamiento. B) Trastorno bipolar de tipo 2. C) No se relaciona con el costo del tratamiento. D) No se asocia con el antecedente de mejoría sintomática.
2	¿Qué aumento inicial del nivel de triglicéridos predice la ausencia de incremento significativo posterior al administrar olanzapina?	A) De 10 mg/dl. B) De 20 mg/dl. C) De 30 mg/dl. D) De 40 mg/dl.
3	¿Qué características debería tener la evaluación de la apatía?	A) Ser estructurada. B) Incluir la perspectiva del paciente, del cuidador y del profesional. C) Considerar la gravedad del cuadro. D) Todas son correctas.
4	¿Qué consecuencias puede tener la interrupción del tratamiento antipsicótico?	A) Aumento del riesgo de recaídas. B) Aumento del riesgo de internación. C) Aumento de la utilización de recursos de salud. D) Todas son correctas.
5	Señale la opción correcta sobre la administración de atomoxetina en caso de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH):	A) La atomoxetina mejora la calidad de vida relacionada con la salud. B) No es eficaz en caso de TDAH. C) No modifica la calidad de vida relacionada con la salud. D) Es mal tolerada por los pacientes con TDAH.
6	¿En qué casos se contraindica el empleo de duloxetina?	A) En combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa. B) En pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. C) En combinación con benzodiazepinas. D) Las respuestas A y B son correctas.
7	¿Qué dosis inicial de duloxetina favorece la persistencia del tratamiento?	A) Mayor o igual a 120 mg/día. B) Mayor o igual a 80 mg/día. C) Mayor o igual a 60 mg/día. D) Mayor o igual a 160 mg/día.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Trastorno bipolar de tipo II.	Existe una asociación entre los polimorfismos de nucleótido único cercanos al gen que codifica la proteína adrenomedulina ubicado en el cromosoma 11p. Estos polimorfismos parecen ejercer un efecto específico sobre el trastorno bipolar de tipo II.	B
2	De 20 mg/dl.	El aumento del nivel de triglicéridos inferior de 20 mg/dl luego de 6 a 12 semanas de tratamiento con olanzapina, ziprasidona o arripiprazol predice la ausencia de aumento significativo posterior de este nivel.	B
3	Todas son correctas.	La evaluación de la apatía debería ser estructurada, incluir la perspectiva del paciente, del cuidador y del profesional, la consideración de la gravedad del cuadro y el diagnóstico diferencial, especialmente frente a la depresión.	D
4	Todas son correctas.	La interrupción del tratamiento antipsicótico se asocia con el aumento del riesgo de recaídas, internación y utilización de recursos de salud.	D
5	La atomoxetina mejora la calidad de vida relacionada con la salud.	La eficacia y tolerabilidad de la atomoxetina en caso de trastorno por déficit de atención e hiperactividad se demostró en numerosos estudios. La droga mejora la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.	A
6	Las respuestas A y B son correctas.	El empleo de duloxetina se contraindica en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa o en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.	D
7	Mayor o igual a 60 mg/día.	La persistencia del tratamiento con duloxetina en caso de trastorno depresivo mayor se asocia significativamente con la administración de dosis iniciales mayores o iguales de 60 mg/día.	C