

Serie Salud Mental

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

Volumen 13, Número 4, Octubre 2011

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

Artículos distinguidos

- A - Incidencia y Prevalencia de los Trastornos de la Conducta Alimentaria en España: Hacia el DSM-V**
María Calado Otero, SIIC.....4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Nuevas Recomendaciones para el Tratamiento de la Depresión Bipolar: Revisión Sistemática**
Nivoli A, Colom F, Vieta E y col.
Journal of Affective Disorders
 129(1-3):14-26, Mar 2011..... 10
- 2 - Aspectos Neuropsiquiátricos de la Esquizofrenia**
Gur R
CNS Neuroscience & Therapeutics
 17(1):45-51, Feb 2011..... 12
- 3 - Farmacoterapia de los Pacientes con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento**
McIlwain M, Harrison J, Wheeler A, Russell B
Neuropsychiatric Disease and Treatment
 7:127-133, 2011..... 13
- 4 - Efectos Adversos Metabólicos y Endocrinos de los Antipsicóticos Atípicos en Niños y Adolescentes: Revisión Sistemática...**
De Hert M, Dobbelaere M, Correll C y col.
European Psychiatry 26(3):144-158, Abr 2011..... 15
- 5 - Trastorno Esquizoafectivo: un Desafío para la Nosología Psiquiátrica Actual**
Jäger M, Haack S, Becker T, Frasch K
European Psychiatry
 26(3):159-165, Abr 2011..... 17
- 6 - Eficacia del Metilfenidato para el Tratamiento de los Pacientes Adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Análisis de Metarregresión**
Castells X, Ramos-Quiroga J, Casas M y col.
CNS Drugs 25(2):157-169, 2011..... 18
- 7 - La Compleja Relación entre la Depresión y la Demencia**
Mulliyala K, Varghese M
Annals of Indian Academy of Neurology
 13(2):69-73, Dic 2010..... 19
- 8 - Beneficios de la Duloxetina en Ausencia de Respuesta al Tratamiento Antidepresivo Anterior**
Sagman D, McIntosh D, Raskin J y col.
International Journal of Clinical Practice
 65(1):73-81, Ene 2011..... 21

Novedades seleccionadas

- 9 - Ventajas de la Duloxetina en Comparación con los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina**
Dueñas H, Lee A, Dossenbach M y col.
International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 15(2):80-90, 2011..... 22
- 10 - Importancia del Número Necesario a Tratar o Dañar a la Hora de Tomar Decisiones Terapéuticas**
Ketter T, Citrome L, Srivastava S y col.
Acta Psychiatrica Scandinavica
 123(3):175-189, Mar 2011..... 24
- 11 - Superioridad de la Olanzapina para Disminuir la Hostilidad en Pacientes Psicóticos**
Volavka J, Czobor P, Fleischhacker W y col.
Journal of Clinical Psychiatry
 72(7):955-961, Jul 2011..... 25
- 12 - La Atomoxetina Mejora los Síntomas de Trastorno Oposicionista Desafiante en Pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad**
Dittman R, Schacht A, Wehmeier P
Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology
 21(2):97-110, 2011..... 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, 7
Diagnóstico por Imágenes.....	2
Educación Médica.....	A
Endocrinología y Metabolismo.....	4
Epidemiología.....	A
Farmacología.....	1, 3, 4, 6, 8-11
Geriatría.....	7
Gerontopsiquiatría.....	7
Medicina Familiar.....	A, 7
Medicina Farmacéutica.....	1, 3, 4, 6, 8-12
Medicina Interna.....	A
Neurología.....	2, 7
Nutrición.....	A
Pediatría.....	A, 4
Psicofarmacología.....	1, 3, 4, 6, 8-9, 11-12
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	1-3, 5-9, 11
Psiquiatría Infantojuvenil.....	4, 12
Salud Pública.....	7



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)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni,
Pablo Bazerque, 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,
Juan Gagliardi, J.G. de la Garza,
Estela Giménez, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Rafael Hurtado, León Jaimovich,
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,
Eduardo Pro, María Esther Río
de Gómez del Río, Guillermo
Roccatagliata, Gonzalo Rubio,
Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa
Segura, Fernando Silberman, Artun
Tchoulajman, Norberto Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo
Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M.
Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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 internacionales
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)

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

Fuentes Científicas

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

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 - Incidencia y Prevalencia de los Trastornos de la Conducta Alimentaria en España: Hacia el DSM-V

María Calado Otero

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Investigadora Posdoctoral, Servicio Psiquiatría, Hospital Meixoeiro, Vigo, España

 Biografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de las autoras.

Abstract

Objectives: This study revises the epidemiological studies carried out recently in Spain on eating disorders (ED's). Under consideration are those variables which may affect the results obtained in case studies, studies using questionnaires as the primary instrument for detection, two-phase studies, as well as studies which employ other methodologies. Finally, the current debate about the classification of ED's in the DSM-V is discussed. Conclusions: The epidemiology of ED's can vary depending on the type of methodology employed, and on the distinct classification criteria used. As the new proposals for the DSM-V are incorporated, changes may occur in the epidemiology of ED's.

Resumen

Objetivos: En este trabajo se aborda la actualización de los estudios epidemiológicos sobre trastornos de la conducta alimentaria (TCA) efectuados en España. Se analizan aquellos aspectos que pueden influir en los resultados obtenidos en los estudios de registros de casos, estudios con cuestionarios como instrumento de detección, estudios de dos fases y trabajos que emplean otras metodologías. Finalmente, se revisa el debate vigente sobre la clasificación de los TCA en el DSM-V. *Conclusiones:* La epidemiología de los TCA puede divergir en función de la variada metodología empleada, así como en función de los diversos criterios diagnósticos clasificatorios. Según estos últimos se pueden llegar a producir cambios con las nuevas propuestas para el DSM-V.

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se caracterizan por ser enfermedades que comprometen uno de nuestros comportamientos más vitales: la alimentación. Se trata de síndromes que tienen una entidad nosológica *per se*, ya que aparecen recogidos en las clasificaciones especializadas de los manuales diagnósticos y estadísticos de los trastornos mentales. Todos ellos se caracterizan por la preocupación por la comida y el miedo a ganar peso. Los más representativos son la anorexia nerviosa (AN) y la bulimia nerviosa (BN); los más frecuentes, los trastornos de la conducta alimentaria no especificados (TCANE). Aunque tampoco hay que olvidar que actualmente se continúan observando y proponiendo para el estudio nuevos posibles síndromes, como el trastorno de ingesta compulsiva (TIC).

Cabe destacar entre estos trastornos la gravedad de su sintomatología asociada, así como el elevado índice de cronicación.^{1,2} Por otro lado, la AN representa la enfermedad mental más letal, situándose los valores de mortalidad después de los 20 años en torno del 15%-20%,³ los más altos de todas las psicopatologías.⁴ A esto hay que añadir que tan sólo recibe tratamiento menos de un tercio de las personas con TCA.⁵ Los TCA también se encuentran en el punto de mira debido a su creciente incidencia, de hecho, en un análisis de contenido de la literatura médica publicada en España resalta el carácter de epidemia de estas enfermedades.⁶

Todo ello ha motivado que cada vez sean más los profesionales (psiquiatras, psicólogos, nutricionistas,

endocrinólogos) dedicados al estudio de estos trastornos. Este interés también se refleja en cómo los medios de comunicación y las revistas científicas de psicología y psiquiatría les dedican monografías y notas especiales; en la creación de servicios y clínicas de tratamiento específico; en la constitución de sociedades científicas internacionales y nacionales, y en la aparición de revistas especializadas internacionales como *Eating and Weight Disorders*, *European Eating Disorders Review*, *International Journal of Eating Disorders* y *Eating Disorders: The Journal of Treatment and Prevention*; así como nacionales, en el caso de Trastornos de la Conducta Alimentaria.

Esto se ha reflejado también en España en la multiplicación de trabajos que abordan la epidemiología de los TCA a partir de la década de 1990. Y es que se requiere información sobre este tema para guiar la investigación y los programas de salud mental.⁷ Esta proliferación de trabajos justifica que se lleve a cabo una revisión de los datos relacionados con los estudios de epidemiología en nuestro país, para finalizar con unas reflexiones sobre las direcciones futuras de esta temática en función de los debates vigentes vinculados con la clasificación del DSM-V.

Epidemiología de los trastornos alimentarios

Se puede definir la epidemiología como el estudio de la distribución y de los determinantes de los trastornos en las poblaciones. Los objetivos de los estudios epidemiológicos son, para Hoek,⁸ describir la aparición de los trastornos, determinar los factores asociados con su inicio y controlar su distribución. Por su parte, Hsu⁹ considera que el objetivo

Participó en la investigación: Angeles Alvaríño, Servicio Psiquiatría, Hospital Meixoeiro, Vigo, España

de los estudios epidemiológicos es aportar datos estadísticos sobre la morbilidad en la población (por ejemplo, AN, BN y otros trastornos alimentarios como la restricción alimentaria) y relacionar estos datos con las características del ambiente y de la población (edad, sexo, clase social o actitudes personales) para detectar asociaciones entre posibles factores de causalidad.

Estas definiciones de la epidemiología son consonantes con el enfoque de la etiología multicausal vinculada con los TCA y de la consideración de las conductas de riesgo como la preocupación por la figura y el seguimiento de dietas de adelgazamiento.^{10,11} Así, la investigación epidemiológica actual sobre los TCA no sólo estudia los cuadros clínicos sino también las conductas alimentarias desajustadas y las variables cognitivas asociadas con la percepción de la imagen corporal con la finalidad de detectar los factores de riesgo y los sujetos más vulnerables (Figura 1).

Además, las investigaciones epidemiológicas descriptivas se centran en las medidas de frecuencia que más se utilizan: la incidencia y la prevalencia. La incidencia se refiere al número de casos nuevos que aparecen en un período específico (generalmente un año) en una población determinada,¹² normalmente expresada por 100 000 habitantes. El valor de la incidencia no representa el inicio del trastorno sino el momento de su detección. En cuanto a la prevalencia, se la define como la proporción de la población que presenta una condición de salud particular en un determinado período.⁹ La prevalencia durante el período de un año corresponde a la sumatoria de la prevalencia con la incidencia anual.⁸

Apenas se encuentran diferencias en la distribución en función del tipo de TCA en los países occidentales; son menos frecuentes los casos mixtos de pacientes con sintomatología de AN y BN, seguidos de AN, a continuación la BN y, con una frecuencia mucho mayor, los casos de TCANE (Figura 2).¹³

Con respecto a la variable edad, la franja etaria para el comienzo de AN y BN se sitúa entre los 15 y los 25 años. La aparición de los trastornos alimentarios en estas dos transiciones nos permite abordar los diferentes cuadros clínicos desde una perspectiva evolutiva. Así, la mayoría de los casos de AN se diagnostican durante la adolescencia, y son más infrecuentes los casos que se inician en la edad adulta.¹⁴ Por otra parte, la BN y los TIC comienzan más probablemente durante el paso de la adolescencia a la vida adulta, y no es infrecuente que se mantengan ocultos durante años, con las repercusiones que implican para la salud mental y física de estas mujeres.

A pesar de los numerosos trabajos realizados hasta la fecha, la investigación epidemiológica de los TCA todavía se encuentra en la fase de determinar la incidencia y la prevalencia en muchas poblaciones y la comparación de estos datos. Los estudios epidemiológicos pueden llegar a diferentes resultados en función de las variables de la población estudiada, tales como edad y sexo, pero también en función del método de selección y de diagnóstico. A continuación se realiza una revisión de algunos datos sobre incidencia y prevalencia haciendo especial hincapié en los resultados de muestras españolas. Cabe poner de relieve previamente que los trabajos de incidencia se llevan a cabo a través de registros de casos, mientras que los de prevalencia a través de presentación de cuestionarios como instrumento de detección y de dos fases, aunque también se ha empleado otra metodología para estimar la prevalencia.

Estudios de registros de casos

Hoek y Hoeken¹⁵ encuentran en una revisión de trabajos internacionales que la incidencia de la AN es de 8 casos por cada 100 000 habitantes por año, y la de BN, de

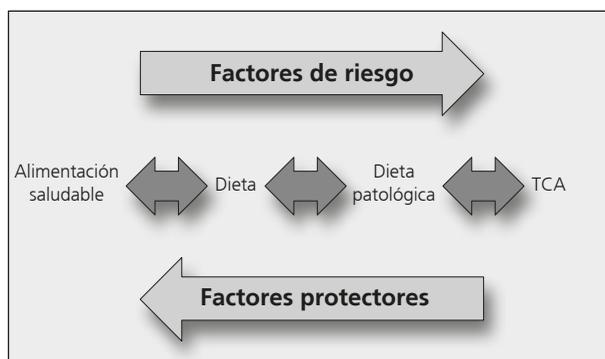


Figura 1. Espectro hacia los TCA.

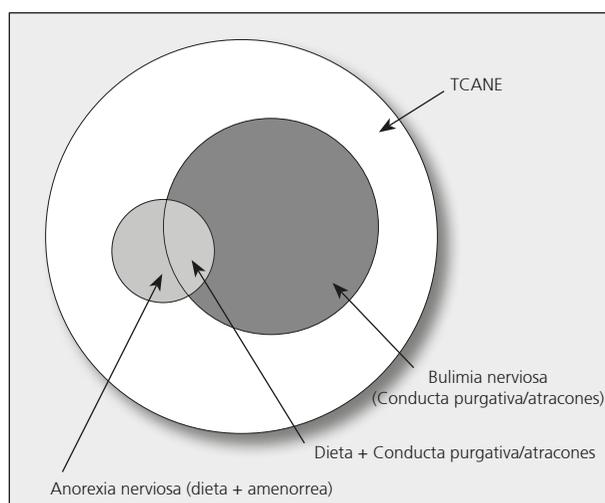


Figura 2. Representación esquemática de la prevalencia de los distintos TCA.

12 casos por cada 100 000 habitantes por año. Se ha generalizado la afirmación de que la prevalencia de los TCA se ha incrementado, en especial en los últimos 30 años; sin embargo, esta afirmación no es aceptada por todos.¹⁶ Los estudios de incidencia de esta enfermedad en la población general son escasos, ya que la investigación epidemiológica inicial de los trastornos alimentarios se ha basado en registros de casos en poblaciones clínicas.^{7,8} Por ello, el debate de estas tres últimas décadas se produce en torno de si es real la conclusión a la que se llega, a partir de trabajos realizados con registros hospitalarios o especializados, sobre el incremento de la frecuencia de estas enfermedades en nuestro entorno. Toro¹⁶ apunta varios motivos por los que se pone en duda del aumento de casos nuevos de TCA:

- No se pueden realizar comparaciones de los datos actuales con momentos anteriores porque no existían estudios epidemiológicamente correctos.
- La oficialización, difusión y modificaciones de los criterios diagnósticos de la APA permiten el diagnóstico de un mayor número de casos.
- Anteriormente no se trataba a estos pacientes desde la psiquiatría.
- Los reingresos de los casos graves pueden tergiversar la elevada frecuencia.
- La sobrevaloración pública y médica de incluir pacientes de TCA que en épocas anteriores no se incluían o se diagnosticaban con otras enfermedades.
- Mayor número de expertos de TCA también puede elevar el número de casos.

Tabla 1. Estudios españoles sobre la prevalencia con cuestionarios como instrumentos de detección de trastornos alimentarios.

Autor (lugar)	Sujetos		Nº	Instrumento	P. R. (%)
	Edad	Curso			
Toro <i>et al.</i> (1989) Barcelona	12-19	7º y 8º EGB COU, BUP	848 v 706 m	EAT-40	9.8 m 1.2 v
Raich <i>et al.</i> (1991) Cataluña	14-17	BUP, FP	1263 m, 1155 v	EAT-40	7.3 m 2.6 v
Carbajo <i>et al.</i> (1995) Reus	13-15	Escolares	225 m	EAT-40	12.4 m
Saiz-Martínez <i>et al.</i> (1999) Asturias	13-21	ESO	401 m, 415 v	EDI	8.8 7.7 m 1.1 v
Gil <i>et al.</i> (2007) Andalucía	12-16	ESO	836 m 805 v	EAT-26	11 14.84 m 8.07 v
Calado (2008) España	14-17	ESO	568 m 547 v	EAT-26	13.6 m 6.6 v

m: mujeres; v: varones; P. R.: población riesgo.

Además, Hsu⁹ considera que la validez de los estudios de casos está condicionada por la exactitud del diagnóstico realizado y la detección de casos reales. Mora y Raich¹⁷ plantean que en el caso de la BN se suma la dificultad de que el tratamiento en muchos casos comienza después de años de cronicidad, y con este tipo de muestras se ignoran aquellos casos que no acuden a tratamiento. A estas limitaciones hay que añadir que las diferencias metodológicas de los estudios de casos complican más la comparación de los resultados. En los trabajos de este tipo realizados en España se detecta que: varía mucho el período que analizan (de un año a más de 10), presentan muestras pequeñas pero también diferentes en tamaño (entre 9 y 131 casos) y utilizan distintos criterios diagnósticos.

Toro¹⁶ apunta que está pendiente el desarrollo de estudios epidemiológicos de incidencia en nuestro país. Un reciente estudio de casos, en nuestro entorno, con una revisión de una muestra amplia es el de Otero y col.,¹⁸ en el que evalúan la incidencia de la AN en una unidad de salud mental de niños y adolescentes de ambos sexos. Llevan a cabo una revisión de 3 849 historias clínicas de pacientes de entre 0 y 16 años recopiladas durante nueve años. Estos autores encuentran que el porcentaje de casos de AN comparado con el resto de las psicopatologías es muy bajo, los casos de TCA han crecido en los últimos cuatro años pero los casos de AN no han crecido en la última década. Los autores explican los resultados discordantes con respecto al alarmante incremento de los trastornos alimentarios en otros estudios de índole internacional, y ponen de manifiesto que los TCA han incrementado su incidencia en mujeres mayores de 18 años y su muestra presenta una edad máxima de 16.

Con respecto a la variable sexo, los estudios epidemiológicos en España que evalúan mujeres y hombres desde 1968 hasta 2000 encuentran de forma congruente datos que confirman que la AN es más prevalente entre las mujeres. La información obtenida avala esta afirmación independientemente de la clasificación diagnóstica utilizada en los diferentes trabajos: DSM-III, DSM-III-R¹⁹⁻²⁴, CIE-10,²⁵ o Feighner,²⁶ con sujetos adolescentes o jóvenes. La mayoría de los resultados se aproximan a la proporción de un hombre por cada 10 mujeres, al igual que en la literatura internacional.^{27,28} Por otro lado, en España, los estudios sobre BN son más escasos que los de AN, a pesar de que los trabajos llevados a cabo se realizan cuando la BN ya existe en el DSM y la CIE como entidad nosológica distinta. Específicamente, estudian la proporción de casos de BN en función del sexo según criterios de la CIE-10,²⁹ así como

los casos de AN y BN según la CIE-10³⁰ y el DSM-IV.³¹ Una vez más, en estos trabajos los datos que se aproximan a la proporción de un hombre por cada 10 mujeres.

Estudios con cuestionarios como instrumento de detección

En cuanto a los trabajos que emplean cuestionarios como instrumento de detección, proporcionan datos que muestran la continuidad de los problemas alimentarios en la población, así como su elevada frecuencia. Sin embargo, los resultados obtenidos con esta metodología deben tomarse con precaución debido a que, tal como manifiesta Hsu,⁹ presentan limitaciones referidas a la detección de falsos positivos por la utilización de cuestionarios u otros instrumentos de evaluación con poco valor predictivo, que pueden funcionar relativamente bien con poblaciones específicas (como mujeres

Europeas jóvenes) y otras no (como mujeres árabes jóvenes). Pero también porque el diagnóstico de un TCA, al igual que cualquier otro trastorno, exige una entrevista clínica realizada por un profesional.

Los estudios efectuados en nuestro país encuentran porcentajes similares de población en riesgo (Tabla 1); en todos los estudios referenciados se trabaja con el *Eating Attitudes Test* (EAT)³² como instrumento de cribado, salvo el trabajo de Asturias que utiliza el *Eating Disorders Inventory* (EDI).³³ Cronológicamente, en uno de los primeros estudios, Toro y col.³⁴ encontraron que el 9.8% de las mujeres y el 1.2% de los varones adolescentes encuestados presentan un riesgo potencial de TCA. En cambio, Raich y col.,³⁵ en una investigación realizada en diversas ciudades del nordeste catalán y utilizando un umbral superior a 34 puntos, hallaron que un 7.3% de las mujeres y un 2.6% de los hombres adolescentes estudiados de entre 14 y 17 años presentaban riesgo de TCA. Más tarde, en esa misma población, Carbajo y col.,³⁶ en un estudio llevado a cabo con una muestra de mujeres adolescentes, detectaron que un 12.4% de la muestra estudiada presentaba riesgo potencial de padecer algún TCA. En otra investigación llevada a cabo con una muestra de estudiantes de secundaria de Langreo (Asturias), con el EDI³³ como instrumento de cribado, hallaron que el 7.7% de las mujeres y el 1.1% de los hombres encuestados presentaban un riesgo potencial de TCA.³⁷ Gil y col.³⁸ encontraron que el 14.8% de las estudiantes de secundaria frente al 8.1% de los estudiantes de secundaria tenían riesgo de padecer TCA con el EAT-26. Los estudios de prevalencia de población de riesgo basados en cuestionarios, revisados en este trabajo, apuntan cifras entre 1.1% y 2.6% para varones y entre 7.3% y 12.4% para mujeres. Finalmente, Calado,³⁹ en una muestra representativa de estudiantes de secundaria comprobó que las mujeres presentan mayor riesgo de actitudes patológicas hacia la comida que los varones; ya que el 13.6% de las encuestadas frente al 6.6% de los encuestados mostraron riesgo de actitudes patológicas hacia la comida.

Estudios de dos fases

Los estudios de dos fases, por su parte, se caracterizan metodológicamente por la detección de casos clínicos en dos fases o momentos. En la primera fase, se utiliza un instrumento o cuestionario que permite identificar la población con riesgo, es decir, aquella que muestra una puntuación superior al umbral del cuestionario o instrumento. En la segunda fase se lleva a cabo una entrevista clínica

Tabla 2. Epidemiología de los TCA en España: Estudios prospectivos en dos fases (Adaptado de Gandarillas *et al.*, 2003).

Autor (lugar)	Sujetos		Nº	1ª Fase	2ª Fase	P. R.	AN	BN	TCANE	TCA
	Edad	Curso				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Ruiz <i>et al.</i> (1998) Zaragoza	12-18	7º y 8º EGB ESO, FP, BUP, COU	2194 m 1854 v	EAT-40 EDI CIMEC	Población riesgo Sólo m SCAN	16.3 m 3.3 v	0.1 m	0.6 m		
Morandé <i>et al.</i> (1999) Comunidad Madrid	15-16	Escolar	724 m 557 v	EDI	Población riesgo Personal: 53% Teléf.: 46,7%	31.2 m	0.7 m 0 v	1.2 m 0.4 v	2.8 m 0.5 v	4.7m 0.9 v
Pérez-Gaspar <i>et al.</i> (2000) Comunida Navarra	12-21	Escolar	2862 m	EAT-40 EDI	Población riesgo	12.0 v 11.1	0.3	0.8	3.1	4.2
Gandarillas <i>et al.</i> (2003) Comunidad Madrid	13-25	Escolar	1534 m	EDI EAT-26	Población riesgo	7.6	0.6	0.6	2.1	3.7

AN: anorexia nerviosa; BN: bulimia nerviosa; m: mujeres; P. R.: población riesgo; TCA: trastorno de la conducta alimentaria; TCANE: trastorno de la conducta alimentaria no especificado; v: varones.

semiestructurada con la población en riesgo detectada en la primera fase, y con una muestra aleatoria de individuos con valores inferiores al umbral, para confirmar los casos detectados. Estos estudios permiten superar las limitaciones de los estudios de detección de casos y reducir los elevados costos que implicaría entrevistar a toda la población o muestra seleccionada. Los datos obtenidos en este tipo de trabajos dependen en gran medida de la capacidad del instrumento o cuestionario utilizado para la detección de casos potenciales de trastornos alimentarios.⁴⁰

En España, en la década de 1980 se empieza a disponer de datos fiables sobre la epidemiología de los TCA, ya que se llevan a cabo investigaciones en la población general y se recurre a la utilización de evaluaciones psicométricas homogéneas. Durante la década de 1990 proliferan los estudios epidemiológicos con una cuantificación más rigurosa. Nuestro país destaca internacionalmente por sus publicaciones sobre la prevalencia de los TCA ya que se han realizado varios trabajos con entrevista diagnóstica (dos fases).⁴¹⁻⁴⁴ Gandarillas y su equipo⁴¹ analizaron los resultados de los estudios de doble fase realizados hasta el momento en España y detectaron que la prevalencia de casos de AN entre adolescentes estaría entre 0.1% y 0.8%, para la BN se situaría entre 0.5% y 1.5%, y para los TCANE, entre el 2.7% y el 3.8% en mujeres adolescentes (Tabla 2). Desde entonces cabe destacar el trabajo de prevalencia de Peláez y col.,⁴⁵ que encontró menor prevalencia de varones y mujeres con TCANE (1.6%) y prevalencia total dentro de los rangos propuestos por Gandarillas y col.⁴¹ para la AN y la BN.

Los resultados de los estudios nacionales son relativamente congruentes con los obtenidos en muestras internacionales. Las revisiones aportan datos muy similares: Hsu⁹ identifica una prevalencia de AN entre 0.2% y 0.5%; mientras que, Hoek y Hoeken¹⁵ mencionan 0.3% para mujeres jóvenes. La prevalencia de AN normalmente citada es del 1%, y proviene del estudio de Crisp y col.⁴⁶ En cuanto a la BN, la revisión de Fairburn y Beglin⁴⁰ pone de manifiesto una prevalencia del 1%, en tanto que Hoek y Hoeken¹⁵ también estiman un 1% para mujeres jóvenes y un 0.1% para hombres jóvenes. En este último trabajo se apunta una prevalencia del 1% para el TIC. En la actualidad hay pocos datos disponibles con respecto a los TCANE, aunque la evidencia sugiere que es el diagnóstico más común.^{47,48}

A la luz de los resultados, con los criterios diagnósticos actuales, se estima que aproximadamente entre el 1% y el 4.7% de las adolescentes presentan alguno de los cuadros incluidos en los TCA en España,⁴¹⁻⁴⁴ datos que convergen con los estudios internacionales. Así, desde 1994, la APA⁴⁹ considera que la prevalencia de los TCA se situaría entorno del 1%-4% de adolescentes y mujeres jóvenes.

A pesar de las ventajas de esta metodología de doble fase Peláez y col.⁵⁰ enumeran una serie de inconvenientes. Por un lado, es difícil garantizar a los participantes su anonimato, debido a que será preciso localizarlos nuevamente para la segunda fase, con el consiguiente rechazo de los participantes o de los centros, así como de la ocultación de datos. Por otro lado, la pérdida de sujetos entre la segunda y la primera fase es notable.

Finalmente, cabe reflexionar sobre cómo la prevalencia encontrada, ya de por sí preocupante, puede ser mucho mayor que la obtenida en los estudios de dos fases, porque la mayor parte de las adolescentes o mujeres con algún tipo de TCA tienden a minimizar e incluso negar la conducta alimentaria patológica. Sobre todo si se tiene en cuenta que en este tipo de estudios sólo se realiza la entrevista diagnóstica a aquellos sujetos que puntúan por encima del valor umbral en el cuestionario, sin tener en cuenta una muestra de control.⁵¹ Además, quienes reúnen todos los criterios diagnósticos internacionales representan el extremo del espectro del continuo. Este continuo va de la normalidad a la patología. Si bien los criterios diagnósticos permiten realizar un diagnóstico con mayor precisión del paciente hospitalizado, no sucede lo mismo en la población general.⁵²

Estudios con otras metodologías

En la literatura sobre la prevalencia de TCA en España aparecen dos trabajos que no responden a las metodologías anteriormente mencionadas. El primer trabajo es el de Lameiras y col.,⁵³ en el que se evaluó la prevalencia de TCA en estudiantes universitarios en Galicia (298 chicas y 157 chicos). Para ello emplearon el EDI³³ y un cuestionario sobre la conducta alimentaria⁵⁴ elaborado a partir de los criterios del DSM-IV.⁴⁹ Los datos muestran una prevalencia de 6.4% de casos de TCA.

Posteriormente, Peláez y col.⁵⁰ compararon la adecuación de dos protocolos en la estimación de prevalencia de TCA: protocolo de una fase, anónimo, con instrumento diagnóstico *Eating Disorders Examination-Questionnaire* (EDE-Q);⁵⁵ y Protocolo de doble fase, no anónimo, en el que se utilizan como instrumentos de cribado el EAT y el EDE-Q, y como instrumento diagnóstico el *Eating Disorders Examination* (EDE).⁵⁶ La muestra estaba conformada por 559 adolescentes (hombres y mujeres) de 14 a 18 años escolarizados en la Comunidad de Madrid. No se detectaron diferencias significativas entre ambos protocolos en la estimación de prevalencia de TCA: 6.2% en el protocolo de una fase frente al 3% en el protocolo de dos fases. Tampoco observaron diferencias significativas en ambos protocolos en cuanto a la población en riesgo ni en la frecuencia semanal de vómitos autoinducidos; sin embargo, la frecuencia semanal de

atracones fue superior en el grupo de una fase. Se concluye que el protocolo de dos fases permite una mejor comprensión de los ítems, por lo que resulta más preciso en la estimación de la prevalencia de TCA.

Reflexiones finales

Hay que destacar que es innegable la necesidad de disponer de cierta información estadística y comparar los datos de los diferentes estudios. Sin embargo, más allá de las limitaciones metodológicas mencionadas, también se pueden apuntar otras limitaciones de los estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre la epidemiología de los TCA dentro y fuera de nuestras fronteras. Una primera limitación se correspondería con la ausencia de trabajos sobre aquellos nuevos trastornos relacionados con la patología alimentaria de nueva aparición que no están integrados en las clasificaciones de las enfermedades mentales. Una segunda limitación estaría vinculada con el abordaje de los TCA desde una perspectiva categórica, y una tercera gran limitación, relacionada con el escaso número de trabajos que estudian otra realidad de los TCA (marco distinto del de la mujer blanca occidental), ya que, también existen TCA en las mujeres de otras minorías culturales y en los hombres de nuestra sociedad.

Cabe decir, con respecto a la primera limitación, que se observa en la literatura un número creciente de enfermedades relacionadas con la alimentación de las que todavía no se han obtenido datos concluyentes con respecto a su epidemiología. Aun en la actualidad se continúa estudiando la inclusión de nuevos posibles trastornos mentales, como el TIC, que está siendo revisado desde la década de 1990 para determinar si debe considerarse una entidad diagnóstica diferente. Pero además se describen trastornos de más reciente aparición relacionados con la imagen corporal y la alimentación, como la vigorexia, la ortorexia, la permarexia y la tanorexia, en los que queda todo el camino por recorrer. De hecho, la ausencia de criterios médicos que permitan a los profesionales de la salud detectar el amplio abanico de trastornos relacionados con la imagen corporal y la alimentación hace que resulte imposible estimar el alcance real de este tipo de enfermedades.

La segunda limitación se relaciona con la visión biologicista de la APA, que no tiene presente la subjetividad y es reduccionista en la valoración de los procesos mentales.^{57,58} Esto ha hecho que en los TCA, como en otras enfermedades mentales, se haya cuestionado durante los últimos años la visión categórica de enfermedad mental. Y es que se han encontrado marcadores comunes para los distintos cuadros, en los que parecen fundirse diversos diagnósticos con la normalidad, sobre todo cuando tanto los factores genéticos como los ambientales que subyacen a esta psicopatología resultan inespecíficos. La enfermedad asociada con los TCA tiene numerosos factores intervinientes que pueden generar un mayor impacto que dependerá de las vulnerabilidades individuales, que pueden conducir a diferentes enfermedades mentales con diferente grado de incapacidad.

Esto ha hecho que se esté debatiendo, de cara al futuro DSM-V, pasar de la dicotomía de los términos salud y enfermedad a una perspectiva dimensional de transición de la salud en los TCA y en otras enfermedades mentales. Y es que, aun cuando no se cumplan todos los criterios diagnósticos para un TCA, las conductas o consecuencias asociadas con los trastornos alimentarios (como vómitos frecuentes, ejercicio físico excesivo, dieta o ansiedad física) pueden ser graves a largo plazo. Las numerosas formas de trastornos o problemas alimentarios subclínicos pueden llevar a problemas físicos y psicológicos que, a su vez, con posterioridad, pueden asociarse con TCA clínicos. Sin embargo, las clasificaciones

efectuadas hasta el momento se han caracterizado por basarse en la descripción diagnóstica, en función de revisiones de la literatura en las que, en las decisiones finales, debido a la limitada evidencia disponible, acababa primando el consenso de expertos en la materia.⁵⁹ Estas clasificaciones presentan una serie de limitaciones, ya que no permiten distinguir los grados de gravedad, no tienen cabida los casos subclínicos, no se acomodan al cambio que se puede dar de diagnóstico a lo largo del ciclo vital ya que el TCANE resulta enormemente heterogéneo.

Peláez y col.⁶⁰ ya apuntaban diversas dificultades asociadas con la definición diagnóstica de casos de TCA debido a la adopción de los criterios diagnósticos del DSM-IV o de la CIE-10. Como la arbitrariedad de los criterios cuantitativos sobre la pérdida de peso, la duración de la amenorrea o la frecuencia de episodios de sobreingesta o conductas compensatorias porque se excluyen del diagnóstico de AN o BN aquellos casos que no cumplen de forma estricta dichos criterios;⁹ la ambigüedad del síntoma atracón;^{9,61} el hecho de que no se incluyan todas las posibles combinaciones de casos de TCANE.

Wilfley y col.⁵⁹ también advierten diversos aspectos problemáticos de la categoría TCANE, siguiendo las reflexiones del trabajo de Fairburn y col.:⁶² en primer lugar, que se trata de una categoría que aglutina demasiados casos; se detectan las mismas actitudes, conductas y gravedad en comorbilidad psiquiátrica que estaba presente en los casos de AN y BN; el TCANE no aporta información sobre los posibles cambios asociados en función del estadio de la enfermedad, reflejando cómo inicialmente los adolescentes en las primeras etapas del TCA pueden ser incluidos dentro de un TCANE para pasar posteriormente a cumplir los criterios de AN o BN, por lo que se intuye que se trataría de diferentes estadios de la enfermedad más que de diferentes enfermedades; por último, destacan cómo la investigación empírica apenas ha efectuado estudios sobre TCANE. Para reducir el número de casos asignados a los TCANE proponen que se revalúe la validez de los criterios diagnósticos para AN y BN.

Resultan esclarecedores, en este debate, los análisis que llevan a cabo Wilfley y col.⁵⁹ y Wonderlich y col.,⁶³ en el que ponen de manifiesto que la perspectiva categórica y la dimensional no son necesariamente incompatibles. Así, Wilfley y col.⁵⁹ plantean que el modelo categórico del DSM puede resultar útil en la rutina clínica al aportar información sobre la presentación habitual, la posible respuesta al tratamiento y el pronóstico esperado, pero en la investigación esta clasificación puede resultar limitada en el espectro de los TCA.

Tal y como apuntan Kupfer y col.,⁶⁴ llevar a cabo una aproximación dimensional eliminaría algunas desventajas de las representaciones categóricas de la enfermedad psiquiátrica en aquellos pacientes que cumplen varios criterios para dos o más categorías simultáneamente, o para quienes están en los límites de dos categorías adyacentes, se diluiría la distorsión de los síntomas de pacientes con la finalidad de que encajen en un estereotipo preconcebido. Pero también consideran que se trataría de una clasificación más realista debido a la naturaleza de las enfermedades mentales, es decir: dimensional y no categórica.

Otra debilidad de la actual clasificación diagnóstica de enfermedad mental es que no tiene en cuenta que las personas con TCA pueden presentar diferentes diagnósticos en momentos distintos, ya que, su clínica puede variar con el tiempo. Regier⁶⁵ plantea la necesidad de que en los TCA sea examinada la trayectoria desde la niñez hasta la vida adulta para que se produzca una mejor comprensión de la enfermedad mental en el ciclo vital.

Finalmente, Wilfley y col.⁵⁹ proponen, tras una revisión de la literatura de las debilidades actuales de la clasificación

diagnóstica categórica vigente en el DSM, que se lleven a cabo las siguientes modificaciones. En primer lugar, añadir el componente dimensional a cada criterio individual,⁶⁶ eliminar el criterio de amenorrea en la AN,⁶⁷ eliminar las subcategorías en AN y BN,⁶⁸ reconocer como diagnóstico el TIC,⁶⁹ reducir el umbral en la frecuencia de síntomas en la BN y el TIC a uno por semana.^{69,70} Concluyen que a pesar de que los cambios que se sugieren cuentan con apoyo empírico sería necesario llevar a cabo nueva investigación sobre epidemiología de los TCA y sobre la validación empírica de la definición de atracón.

La última gran limitación, mencionada, tiene que ver con el casi exclusivo estudio de la situación de la enfermedad vinculada con los TCA en la mujer blanca occidental. Se han dejado de lado otras realidades: qué ocurre con los hombres y con otras culturas. De nuevo, en el debate establecido con respecto al DSM-V, parece que se establecerá el estudio de las enfermedades en diversas culturas, ya que se tiene conciencia de esta limitación para las diversas enfermedades mentales.⁶⁴

Algunos trabajos que sí han estudiado el tema cultural reflejan cómo los datos de Europa occidental y Estados Unidos, así como los de países no occidentales industrializados con economía occidental, hasta el momento muestran cifras similares. Los países asiáticos tradicionales presentan cifras parecidas pero diferencias en la expresión del trastorno.^{71,72}

Las antiguas colonias de África también presentan actitudes y conductas de riesgo.^{73,74} En América del Sur y la zona del Caribe se observan dos fenómenos: por un lado, trastornos alimentarios en las zonas de cultura occidental, y por otro, la desnutrición y la obesidad de los pobres.⁷⁵

Sin duda, la adopción de una perspectiva dimensional en los TCA también conducirá a cambios en la prevención. De cara a la prevención, esta visión de continuidad en la que se evalúa el malestar objetivo y subjetivo implicaría la necesidad de realizar intervenciones que conduzcan a un cambio social que hasta el momento ha sido muy difícil de justificar debido a la baja prevalencia de los TCA conocidos y considerados un problema: AN y BN. Actualmente, las campañas de prevención universales han estado encaminadas, principalmente, a aportar información de síntomas para la detección precoz, buscando reducir las cifras de prevalencia de estos TCA diagnosticados. Aunque parezca utópico, esta nueva visión dimensional justificaría intervenciones que busquen que socialmente se pueda producir un cambio que permita que tengamos una sociedad más sana en la alimentación, la imagen corporal y, cómo no, que fomenten valores que conduzcan a una autoestima corporal más positiva en la que no se den límites en función de los pensamientos, conductas y emociones vinculadas con la imagen corporal y la alimentación.

Las autoras no manifiestan conflictos de interés.

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

Bibliografía

- Agras WS, Walsh BT, Fairburn CG, Wilson GT, Kraemer HC. A multicenter comparison of cognitive-behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiat* 57:459-66, 2000.
- Fairburn CG, Jones R, Peveler RC, Hope RA, O'Connor M. Psychotherapy and bulimia nervosa: Longer-term effects on interpersonal psychotherapy, behaviour therapy, and cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiat* 50:419-28, 1993.
- Garner DM, Vitousek K, Pike K. Cognitive-behavioural therapy for anorexia nervosa. En D. Garner y P. Garfinkel, *Handbook of Treatment for Eating Disorders*, 2ª Ed. Nueva York: The Guilford Press, 1997.
- Vitiello B, Lederhendler I. Research on eating disorders: current status and future prospects. *Biol Psychiat* 47:777-86, 2000.
- Jonson JG, Cohen P, Kasen S, Brook JS. Eating disorders during adolescence and the risk for physical and mental disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiat* 59:545-52, 2002.
- Gil E. Anorexia y bulimia: El discurso médico y el discurso de mujeres diagnosticadas [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, 2005.
- Ruiz-Lázaro PM. Epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria en España. *Actas Esp Psiquiatr* 31:85-94, 2003.
- Hoek HW. Review of The epidemiological studies of eating disorders. *Int Rev Psychiat* 5:61-74, 1993.
- Hsu LK. Epidemiology of the eatin disorders. *Psychiatr Clinics North America* 19:681-700, 1996.
- Raich RM. Anorexia y bulimia: Trastornos alimentarios. Madrid: Pirámide, 1998.
- Toro J. El cuerpo como delito: anorexia, bulimia, cultura y sociedad. Barcelona, Ariel, 1999.
- Zahner GEP, Hsieh CC, Fleming JA. Introduction to epidemiologic research methods. En Tsang MT, Tohen M y Zahner GEP (Eds.), *Textbook in psychiatric epidemiology*. New York: John Wiley y Sons, pp. 23-54, 1995.
- Fairburn CG, Wilson GT. Binge eating: nature, assessment and treatment. New York: Guilford, 1993.
- Pawluck DE, Gorey KM. Secular trends in the incidence of anorexia nervosa: Integrative review of population-based studies. *Int J Eat Disorders* 23:347-52, 1998.
- Hoek HW, Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disorders* 34:383-96, 2003.
- Toro J. La epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria. *Med Clin (Barc)* 114:543-44, 2000.
- Mora M, Raich RM. Epidemiología del síndrome bulímico: Un análisis transcultural. *C Med Psicocom* 28-29:58-73, 1993.
- Otero J, Mazuelos M, López N, Sanz E, Rodado J. Incidencia de anorexia nervosa en una Unidad Pública de salud mental Infanto-juvenil. *Actas Esp Psiquiatr* 30:14-8, 2002.
- De la Serna I. Estudio comparativo de la anorexia nervosa entre un grupo de varones y hembras. *Actas Luso-Esp Neur Psiquiatr* 18:332-38, 1990.
- Lázaro L, Toro J, Canalda G, Castro J, Martínez E, Puig J. Variables clínicas, psicológicas y biológicas en un grupo de 108 pacientes adolescentes con anorexia nervosa. *Med Clin (Barcelona)* 107:169-74, 1996.
- San Sebastián J, Moreno I, Del Río J. Anorexia nervosa en la edad prepupal: rasgos clínicos, manejo terapéutico y evolución a plazo medio. *Rev Esp Pediatr* 46:141-46, 1990.
- Tomás J, Bassas N, Henrich J. Anorexia mental: revisión casuística. *Pediatr* 10:103-107, 1990.
- Toro J, Castro J, Nicolau R, Cervera M, Toro A, Zaragoza M, Blecua MJ. Estudio descriptivo de 221 pacientes con anorexia nervosa. *Psiquiatr Biol* 2:181-187, 1995.
- Turón VJ, Fernández F, Vallejo J. Anorexia nervosa: características demográficas y clínicas en 107 casos. *Rev Psiquiatr Fac Med Barna* 19:9-15, 1992.
- Mirón JA, De Dios S, Fernández LC, Saénz MC. Valoración epidemiológica y clínica de la anorexia nervosa. *Centro Salud* 6:555-59, 1998.
- Cervera S, Quintanilla B. Anorexia nervosa: manifestaciones psicopatológicas fundamentales. Pamplona: EUNSA, 1995.
- Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WN, Kurland LT. 50 year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn: a population-based study. *Am J Psychiat* 148:917-22, 1991.
- Moller-Madsen SM, Nystrup J. Incidence of anorexia nervosa in Denmark. *Acta Psychiat Scand* 86:197-200, 1992.
- De la Serna I. Comer no es un placer: anorexia, bulimia, obesidad. Madrid: Litofinter, 1998.
- Bueno M, Velilla M, Sarría A, Guillén C, Jiménez A. Anorexia nervosa. En: Bueno A, Sarría A, Pérez-González JM, ed. *Nutrición en Pediatría*. Madrid: Ediciones Ergón, pp. 311-19, 1999.
- Padierna A, Quintana J. M, Arostegui I, González N, Horcajo MJ, Etxebarria Y. Evolución clínica y percepción de bienestar en los trastornos alimentarios. *An Psiquiatr* 16:407-14, 2000.
- Garner DM, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: An index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med* 9:273-79, 1979.
- Garner DM, Olmsted MA, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disorders* 2:15-34, 1983.
- Toro J, Castro J, García M, Pérez P, Cuesta L. Eating Attitudes, sociodemographic factors and body shape evaluation in adolescence. *Brit J Med Psychol* 62:61-70, 1989.
- Raich RM, Deus J, Muñoz J, Pérez O, Requena A. Estudio de las actitudes alimentarias en una muestra de ado-lescentes. *Rev Psiquiatr Fac Med Barc* 7:305-15, 1991.
- Carbajo G, Canals J, Fernández-Ballart J, Doménech E. Cuestionario de actitudes alimentarias en una muestra de adolescentes: dos años de seguimiento. *Psiquis* 16:21-6, 1995.
- Sáiz PA, González MP, Bascarán MT, Fernández JM, Bousoño M, Bobes J. Prevalencia de trastornos de conducta alimentaria en jóvenes de enseñanza secundaria: un estudio preliminar. *Actas Esp Psiquiatr* 27:367-74, 1999.
- Gil E, Ortiz T, Fernández ML. Perfiles sociales, alimentación y predicción de trastornos de la alimentación en adolescentes urbanos andaluces. *Aten Primaria* 39:7-13, 2007.
- Calado M. Influencia de los medios de comunicación en la imagen corporal y desórdenes alimentarios en estudiantes de secundaria. [Tesis doctorado]. Ourense: Universidad de Vigo, 2008.
- Fairburn CG, Beglin SJ. Studies of the epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiat* 147:401-08, 1990.

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 SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Nuevas Recomendaciones para el Tratamiento de la Depresión Bipolar: Revisión Sistemática

Nivoli A, Colom F, Vieta E y colaboradores

CIBERSAM, Barcelona, España

[New Treatment Guidelines for Acute Bipolar Depression: A Systematic Review]

Journal of Affective Disorders 129(1-3):14-26, Mar 2011

Las recomendaciones existentes para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar se elaboraron sobre la base de información limitada. La obtención de información actualizada contribuirá con la elaboración de recomendaciones terapéuticas de mayor utilidad.

El tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar (TBP) debe adaptarse según la presencia de depresión, manía, hipomanía o de episodios mixtos. La complejidad del TBP y la cantidad de tratamientos disponibles resultan en la necesidad de contar con recomendaciones terapéuticas estandarizadas. La depresión es el cuadro más frecuente en pacientes bipolares e incluye la presencia continua de depresión subclínica. No obstante, en la mayoría de los estudios efectuados en pacientes bipolares se evalúa el tratamiento de los episodios maníacos o hipomaníacos.

Según Fountoulakis y colaboradores, las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar son limitadas. En general, se aconseja que el empleo de antidepresivos tenga lugar únicamente en combinación con antimaníacos con el fin de evitar el viraje. Asimismo, en la mayoría de los casos se destaca la utilidad de la lamotrigina en pacientes con depresión bipolar. Desde 2005 tuvieron lugar la revisión y actualización de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes bipolares que cursan un episodio depresivo elaboradas por diferentes entidades como la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) y la *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD). Además, se crearon nuevas recomendaciones como el *ECNP Consensus Meeting on Bipolar Depression* y el *International Consensus Group on the Evidence-Based Pharmacologic Treatment of Bipolar I and II Depression*.

Si bien las recomendaciones terapéuticas son de utilidad para la práctica clínica, existen limitaciones para su aplicación. Por ejemplo, el contenido de las diferentes recomendaciones es heterogéneo y requiere una actualización continua. Además, su aplicación en la práctica clínica puede ser difícil y su contenido puede resultar limitado, especialmente al considerar la depresión bipolar.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de efectuar una revisión crítica de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar actualizadas en forma reciente. El fin fue valorar las áreas de consenso o disenso, las limitaciones y los puntos fuertes y las directivas para efectuar investigaciones en el futuro. Los autores realizaron una revisión sistemática de las recomendaciones,

los consensos y los algoritmos terapéuticos sobre la depresión bipolar que fueron publicados o actualizados desde 2005.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda de recomendaciones terapéuticas, consensos y revisiones publicados desde 2005 y elaborados en forma adecuada que resultó en la selección de 204 artículos. Las bases de datos empleadas fueron *Medline/PubMed/Index Medicus*, *PsycINFO/PsycLIT*, *Excerpta Medica/Embase*, *Science Citation Index at Web of Science* (ISI) y *Cochrane library*.

Resultados

La *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) considera que las drogas de primera línea para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar incluyen la quetiapina, la olanzapina y la combinación de olanzapina y fluoxetina. La lamotrigina puede emplearse sola o en combinación con litio y la monoterapia con valproato también es una opción. En caso de respuesta parcial luego de cuatro semanas de tratamiento pueden aplicarse estrategias de segunda línea como la optimización de la dosis, la aplicación de psicoterapia o el cambio de droga. En este caso se recomienda el agregado de quetiapina, la monoterapia con carbamazepina o litio o la combinación de modafinilo y litio, valproato o antidepresivos. En algunos casos puede ser de utilidad la terapia electroconvulsiva o el agregado de inositol, zonisamida, topiramato y gabapentín, entre otros agentes. En caso de depresión bipolar tipo II, se recomienda el tratamiento agudo con quetiapina, la combinación de pramipexol y litio o valproato y la monoterapia con valproato. La monoterapia con antidepresivos también podría ser útil.

El *International Consensus Group* sugirió que el primer paso para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar incluye la elección adecuada del agente de primera línea. En ausencia de respuesta se deberá optimizar la dosis, agregar otro agente de primera línea y, en última instancia, considerar opciones de segunda línea. Los agentes de primera línea empleados en caso de depresión bipolar tipo I incluyen el litio, la lamotrigina y la quetiapina. En segundo lugar se recomienda el empleo complementario de lamotrigina o quetiapina. Otros agentes a emplear pueden ser el divalproato, la carbamazepina y los antidepresivos. En caso de depresión bipolar tipo II se recomendaron opciones de segunda línea como la monoterapia con quetiapina.

El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomienda emplear antidepresivos en combinación con antimaníacos con el fin de minimizar el riesgo de viraje. La dosis inicial de antidepresivos debe ser baja y aumentarse en forma gradual. Siempre debe evaluarse el cumplimiento terapéutico y ajustarse la dosis del agente de primera línea. En caso de depresión leve puede ser adecuado adoptar una conducta expectante durante dos semanas, según las características de cada caso. La administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o quetiapina debe considerarse en caso de depresión moderada a grave. Asimismo, se recomienda tener en cuenta la psicoterapia y, en ausencia de respuesta, el agregado de un segundo estabilizador como la lamotrigina.

En presencia de síntomas psicóticos será necesario administrar olanzapina, quetiapina o risperidona. Las opciones de segunda línea incluyen el aumento de la dosis de antidepresivos, el reemplazo de un antidepresivo por otro, el agregado de quetiapina, olanzapina o litio. La aplicación de terapia electroconvulsiva se recomienda sólo ante la necesidad de mejoría rápida, catatonía o resistencia terapéutica. No se aconseja el tratamiento con valproato en embarazadas. Asimismo, debe evitarse el empleo de antidepresivos en cicladores rápidos o en pacientes con antecedente de hipomanía o fluctuaciones rápidas del estado de ánimo. Las opciones no farmacológicas como la psicoterapia individual, grupal y familiar son de utilidad como complemento del tratamiento farmacológico. El tratamiento antidepresivo deberá interrumpirse una vez resuelto el episodio depresivo o durante la remisión con el fin de evitar el viraje maniaco y el ciclado rápido. El empleo de antidepresivos a largo plazo sólo es aconsejado en caso de depresión crónica.

La *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) y la *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) trabajaron en conjunto y concluyeron que las recomendaciones de primera línea elaboradas en 2007 no requerían una modificación significativa. En este caso se incluye la monoterapia con litio, lamotrigina y quetiapina, y la terapia combinada con litio y divalproato, litio o divalproato y un ISRS o bupropión y olanzapina y un ISRS. En cuanto a las opciones de segunda línea, se agregó el empleo de monoterapia con divalproato y el uso complementario de modafinilo. Además, se desaconsejó la monoterapia con aripiprazol. Como opciones nuevas de segunda línea se aconseja la administración complementaria de modafinilo, el empleo de divalproato, quetiapina combinada con un ISRS y litio o divalproato combinado con lamotrigina. En caso de ideación suicida o psicosis se sugiere aplicar terapia electroconvulsiva. Entre las estrategias no farmacológicas se destaca la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la psicoterapia interpersonal y familiar.

Las recomendaciones de primera línea elaboradas por la *British Association for Psychopharmacology* incluyen la administración de quetiapina o lamotrigina y la combinación de antidepresivos ISRS y antimaníacos como el litio, el valproato y los antipsicóticos. Estos últimos deberían emplearse en presencia de síntomas psicóticos. Las opciones de segunda línea incluyen el empleo de antidepresivos tricíclicos o la aplicación de terapia electroconvulsiva. Además se aconseja la aplicación de estrategias no farmacológicas como la TCC y la psicoterapia familiar o interpersonal. Los antidepresivos deberían interrumpirse luego de 12 semanas de tratamiento.

El grupo de estudio de la *ECNP Consensus Meeting* destacó la necesidad de contar con estudios adicionales sobre la depresión bipolar en niños y adolescentes y definir la eficacia antidepresiva en pacientes con TBP II, entre otros aspectos.

Discusión

El tratamiento de los pacientes con depresión bipolar dista de ser satisfactorio por diversas cuestiones. En primer lugar, generalmente se aplican las mismas pautas terapéuticas a los pacientes bipolares y unipolares, aunque esto puede resultar inadecuado debido al riesgo de viraje maniaco y ciclado rápido. Además, se emplean numerosas estrategias no autorizadas que incluyen la administración de antidepresivos, antimaníacos y antipsicóticos. Afortunadamente, en los últimos años aumentó la cantidad de información y se aprobaron nuevos agentes para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.

La creación de recomendaciones terapéuticas permite que los profesionales cuenten con un esquema útil y estandarizado para aplicar en la práctica clínica. De acuerdo con los resultados de la presente revisión, las opciones terapéuticas

para los pacientes con depresión bipolar aumentaron desde 2005. En este sentido, se destaca la inclusión de la quetiapina como monoterapia o en combinación con otros agentes y el empleo combinado de olanzapina y fluoxetina. La monoterapia con litio, lamotrigina o quetiapina son opciones de primera línea para tratar a los pacientes con depresión bipolar. El empleo de antidepresivos se recomienda en combinación con litio, valproato y otros agentes. También se destaca la combinación olanzapina-fluoxetina. No resulta simple comparar las opciones de primera línea entre las diferentes recomendaciones. En general se recomienda como primera medida optimizar la dosis de la droga de primera línea que recibe el paciente o agregar quetiapina. En cambio, si el paciente no recibe droga alguna se sugiere administrar un estabilizador del estado de ánimo.

La monoterapia de primera línea con quetiapina es recomendada por casi todas las entidades. Además, se sugiere emplearla como complemento terapéutico en pacientes que ya reciben antimaníacos. Otro antipsicótico de utilidad como monoterapia es la olanzapina, aunque en general se emplea en combinación con antidepresivos, especialmente fluoxetina. En cuanto a los anticonvulsivos, la monoterapia con lamotrigina se recomienda como opción de primera línea, aunque la información al respecto es heterogénea, al igual que sucede con el valproato. La carbamazepina se incluye entre las opciones de segunda línea, sola o combinada con otros agentes, en tanto que la monoterapia con litio se sugiere en primer o segundo lugar según la entidad considerada. En cambio, la combinación de litio con lamotrigina, valproato y otras drogas se aconseja como opción de primera línea.

La información sobre la eficacia de los antidepresivos en pacientes bipolares es heterogénea y poco concluyente. No obstante, la combinación entre olanzapina y fluoxetina es la mejor estudiada. En general se recomienda emplear un ISRS en combinación con un antimaníaco. De todos modos, el papel y el modo de empleo de los antidepresivos aún no se definieron con claridad. Es necesario comprender mejor el papel de los antidepresivos en pacientes con depresión bipolar, así como el riesgo de viraje maniaco y ciclado rápido asociado con su administración. Debe considerarse que el empleo de antidepresivos es el tema más discutido respecto del tratamiento de la depresión bipolar.

El primer paso para administrar un tratamiento adecuado es efectuar un diagnóstico correcto y distinguir los pacientes bipolares de los pacientes unipolares. Entre los especificadores de curso del trastorno bipolar se destaca la edad de inicio y la polaridad predominante del paciente. Otro tema importante que aún requiere definición es el momento de interrupción de un tratamiento inefectivo. El grupo de trabajo de la WFSBP sugirió esperar 4 semanas para cambiar de estrategia terapéutica. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas al respecto.

A la hora de analizar los resultados debe considerarse que las recomendaciones mencionadas no sustituyen el conocimiento y el juicio del profesional. No obstante, su cumplimiento podría mejorar la respuesta clínica. Además, las recomendaciones pueden ser limitadas en términos de utilidad y aplicabilidad y sólo constituyen una de las tantas fuentes de información con las que puede contar un profesional. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener información sobre la rentabilidad del empleo de antidepresivos e incluyan poblaciones evaluadas en los niveles primario y secundario de atención. También debería considerarse la fase de la depresión y los riesgos vinculados con el empleo de antidepresivos, entre otros aspectos.

Conclusión

Las recomendaciones terapéuticas no sustituyen el conocimiento y el juicio profesional. No obstante, son una

herramienta útil que permite orientar la práctica clínica. En el caso de la depresión bipolar, las recomendaciones existentes se elaboraron sobre la base de información limitada. La obtención de información actualizada contribuirá con la elaboración de recomendaciones terapéuticas para los pacientes con depresión bipolar.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122281

2 - Aspectos Neuropsiquiátricos de la Esquizofrenia

Gur R

University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.

[*Neuropsychiatric Aspects of Schizophrenia*]

CNS Neuroscience & Therapeutics 17(1):45-51, Feb 2011

La investigación sobre la esquizofrenia involucra la aplicación de metodologías y niveles de análisis que suponen el desafío de conocer los sistemas cerebrales y la oportunidad de emplear información obtenida mediante diferentes disciplinas.

La investigación sobre la esquizofrenia involucra la aplicación de metodologías y niveles de análisis que suponen el desafío de conocer los sistemas cerebrales y la oportunidad de emplear información obtenida mediante diferentes disciplinas. La realización del presente estudio incluyó la concepción de la esquizofrenia como un trastorno heterogéneo que afecta diferentes dominios durante toda la vida y representa un desafío terapéutico. Desde una perspectiva neuropsiquiátrica, el fenotipo de esquizofrenia incluye procesos neuronales anormales que subyacen a las manifestaciones clínicas.

La creación de herramientas neuropsicológicas permitió evaluar a los pacientes con lesiones cerebrales y conocer las características de su déficit cognitivo. Las neuroimágenes contribuyeron con dicha comprensión y con el estudio del funcionamiento cerebral. Una de las características fenotípicas principales de los pacientes esquizofrénicos es el déficit cognitivo y vinculado con el procesamiento emocional. Tanto la cognición como el afecto pueden estudiarse mediante paradigmas de neuroimágenes, modelos realizados en animales de experimentación y endofenotipos. Además, la cognición y el afecto se relacionan con la evolución clínica y terapéutica. De acuerdo con lo antedicho, los autores se propusieron evaluar la relación entre los trastornos cerebrales, los déficit cognitivos y afectivos y los trastornos resultantes desde una perspectiva neuropsiquiátrica.

Cognición y esquizofrenia

Los pacientes esquizofrénicos presentan características de tipo demencial que generan dificultades vinculadas con la atención, el trabajo, el aprendizaje, la memoria y la resolución de problemas, entre otros dominios, aun cuando los síntomas positivos se encuentran en remisión. Esto disminuye la independencia y la productividad. De hecho, se observó que la relación entre el deterioro neurocognitivo y el funcionamiento es más acentuada en comparación con la relación entre dicho deterioro y los síntomas psicóticos. Otro punto a destacar es que los síntomas neurocognitivos tienen lugar en ausencia de trastornos físicos diferentes de la esquizofrenia.

Puede afirmarse que la afección neurocognitiva es una característica de la esquizofrenia cuya persistencia fomentó la investigación de su neurobiológica. Los sistemas cerebrales vinculados con el déficit neurocognitivo involucran los circuitos de procesamiento atencional, la corteza prefrontal dorsolateral, el lóbulo temporal ventromedial y el circuito dorsolateral-medial-orbital prefrontal cortical. El empleo de resonancia magnética funcional (RMNf) y de paradigmas neuroconductuales permite evaluar los circuitos subyacentes al déficit. Concretamente, lo que se evalúa es la actividad cerebral durante la realización de determinadas tareas. La realización de estudios de este tipo es creciente. Durante la interpretación de los resultados, la ausencia de activación de una determinada región cerebral se interpreta como dificultad para reclutar el circuito requerido. Esto permitió apreciar, por ejemplo, la activación anormal de las cortezas temporal superior y ventromedial, prefrontal y límbica. También es posible que la afección de los procesos neurocognitivos tenga lugar a un nivel inferior de procesamiento de la información.

Un ejemplo de lo antedicho lo constituye el déficit atencional. Los pacientes esquizofrénicos parecen tener un nivel elevado de distracción. Esto se vincula con la atención a estímulos irrelevantes y con la consiguiente imposibilidad de focalizar la atención en el estímulo principal. Los resultados de diferentes estudios permiten indicar que dicho déficit es característico de la esquizofrenia. Concretamente, tanto los pacientes como los individuos sanos presentan un patrón de activación específico ante estímulos nuevos o conocidos. La activación simultánea de ambos sistemas permite responder más rápidamente. No obstante, los pacientes presentan una disminución de la actividad de las regiones involucradas en el procesamiento de los estímulos conocidos, es decir, de los circuitos de ideación y asociación visual. En cambio, se observa hiperactivación de circuitos vinculados con la elaboración de estímulos nuevos, es decir, regiones sensoriales y frontales relacionadas con el procesamiento visuoespacial y la memoria de trabajo.

Los pacientes esquizofrénicos también presentan una respuesta electrofisiológica anormal ante determinados estímulos, la cual se asocia con la gravedad del cuadro clínico. A propósito, se observó una activación insuficiente de vías descendentes relacionadas con el procesamiento del estímulo principal y una actividad exagerada de vías ascendentes de procesamiento de estímulos irrelevantes. En la práctica, lo que se observa es la afección de la capacidad para dirigir la atención a una determinada tarea y la respuesta a estímulos que deberían ser ignorados. En consecuencia, la capacidad atencional y el funcionamiento de los pacientes son limitados.

El aprendizaje verbal también se ve afectado en caso de esquizofrenia. En este caso, los pacientes tienen dificultades para codificar y adquirir nueva información, que se pueden identificar mediante RMNf, cuya aplicación revela una disminución de la actividad prefrontal. En cuanto al lóbulo temporal, la información disponible es heterogénea ya que en la mayoría de los casos se verificó una disminución de la actividad pero en otros pacientes se observó un aumento de la activación. También se informó la alteración de la conectividad frontotemporal.

Procesamiento de emociones y cognición social

La disfunción emocional se encuentra vinculada con la esquizofrenia y con el aplanamiento afectivo característico de estos pacientes. De hecho, en un estudio se informó que los pacientes con aplanamiento afectivo presentan más dificultades relacionadas con la memoria verbal y la identificación de las emociones en comparación con los pacientes con un menor nivel de aplanamiento afectivo. A su vez, ambas funciones se relacionan con el sistema límbico.

En estudios sobre la neurobiología de la cognición social se confirmó que el procesamiento de la información social implica

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

la participación de diferentes regiones cerebrales involucradas en la percepción y evaluación de estímulos sociales y en la generación de una respuesta. También se halló la ausencia de activación de la amígdala ante la inducción de tristeza y la identificación imprecisa de emociones como el temor, el miedo y el malestar. Otros autores informaron una disminución de la activación de la amígdala y del hipocampo al evaluar la identificación de las emociones. En cambio, en un estudio adicional se informó una respuesta amigdalina exagerada.

En un estudio se evaluó la relación entre los síntomas de esquizofrenia y la actividad límbica durante la identificación de las emociones faciales. El resultado obtenido indicó una disminución de la actividad del sistema límbico durante la realización de una prueba de reconocimiento facial. No obstante, la activación del sistema límbico fue exagerada ante la exposición a emociones faciales relacionadas con el enojo y el miedo. Además, la hiperactivación amigdalina ante las expresiones de temor se relacionó con la dificultad para identificar las emociones y con el aplanamiento afectivo grave. A pesar de la heterogeneidad metodológica observada en los estudios sobre el procesamiento emocional, es posible sugerir que los pacientes esquizofrénicos presentan una actividad amigdalina anormal, especialmente ante la exposición a estímulos negativos.

Para evaluar la conectividad frontotemporal se consideró la correlación entre los parámetros de activación de regiones reclutadas ante la realización de diferentes actividades. Mientras que los individuos sanos presentaron un nivel elevado de especificidad de conectividad, los pacientes mostraron un nivel anormalmente elevado de conectividad ante estímulos vinculados con amenazas. Esto generó respuestas anormales. Es decir, en la esquizofrenia existe una alteración del procesamiento descendente que podría relacionarse con una activación amigdalina anormal según la valencia del estímulo en cuestión. La activación anormal disminuiría la conectividad entre regiones involucradas en el procesamiento de vías descendentes y desencadenaría el reclutamiento de otras regiones. El efecto final sería la afección del procesamiento cerebral durante la realización de una determinada tarea.

Puede concluirse que la activación amigdalina anormal genera la activación anormal de otras regiones cerebrales. Esto interfiere con el procesamiento de la información y con la conducta y puede manifestarse en forma de déficit cognitivo. En coincidencia, la amígdala interviene en el proceso de formación de la memoria episódica mediante su interacción con el hipocampo. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

Conclusión

El estudio de la neurobiología de la esquizofrenia incluye la aplicación de avances neurocientíficos. Esta entidad se caracteriza por la afección del procesamiento neuroconductual, entre otras áreas, con la consiguiente activación y conectividad cerebral anormales ante la realización de una tarea. El empleo combinado de parámetros que permitan evaluar diferentes aspectos del funcionamiento cerebral será de utilidad para conocer con claridad los trastornos mencionados y su relación con factores genéticos, clínicos y terapéuticos. La construcción de una perspectiva neuropsiquiátrica de la esquizofrenia y la creación de estrategias diagnósticas y terapéuticas nuevas podrán lograrse mediante un abordaje integrador. Si bien los parámetros neuroconductuales podrían facilitar la predicción de la aparición de la esquizofrenia, no queda claro si la aplicación de intervenciones tempranas modifica el curso de la enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121046

3 - Farmacoterapia de los Pacientes con Esquizofrenia Resistente al Tratamiento

McIlwain M, Harrison J, Wheeler A, Russell B

University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

[Pharmacotherapy for Treatment-Resistant Schizophrenia]

Neuropsychiatric Disease and Treatment 7:127-133, 2011

La esquizofrenia es una enfermedad crónica que afecta significativamente el funcionamiento cotidiano, social, académico y laboral y se caracteriza por la presencia de síntomas residuales frecuentes. La respuesta inadecuada al tratamiento antipsicótico tiene lugar en hasta un tercio de los pacientes.

La esquizofrenia es una enfermedad crónica que afecta significativamente el funcionamiento cotidiano, social, académico y laboral de los pacientes, principalmente por la presencia de síntomas negativos residuales y de déficit cognitivo. La respuesta inadecuada al tratamiento antipsicótico tiene lugar en hasta un tercio de los pacientes. Los síntomas negativos primarios son los más resistentes y su mejoría generalmente coincide con la disminución de los síntomas positivos. En cuanto a los síntomas cognitivos, el efecto del tratamiento antipsicótico es heterogéneo y se relaciona con el equilibrio entre la mejoría de la atención y la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP). Dado que la ausencia de mejoría sintomática adecuada tiene consecuencias significativas, es necesario contar con estrategias a aplicar en casos de esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT).

La definición de ERT es variada, aunque el concepto más empleado es la ausencia de mejoría luego de tres períodos de tratamiento antipsicótico equivalente a 1 000 mg/día de clorpromazina, durante 6 semanas, en los últimos 5 años. A esto se suma la ausencia de buen funcionamiento y de obtención de 45 o más puntos en la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) y de 4 o más puntos en la escala *Clinical Global Impressions* (CGI). Otros autores consideran más aplicable a la práctica clínica la definición de ERT en ausencia de respuesta a dos períodos de tratamiento antipsicótico durante 4 a 6 semanas, sin buen funcionamiento social o laboral, durante los últimos 5 años.

La clozapina es más efectiva que otros antipsicóticos en caso de ERT, pero su empleo se ve limitado por el perfil de seguridad y tolerabilidad. Esto generó prescripciones no autorizadas y el uso de combinaciones de antipsicóticos. El objetivo de la presente revisión fue evaluar la información disponible sobre las estrategias terapéuticas a aplicar a los pacientes que no responden en forma adecuada a la clozapina. Con dicho fin se efectuó una búsqueda sistemática de información en bases de datos como *Ovid Medline & Medline In-Process*, *Embase*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL/CCTR) y *PsycINFO*, entre otras fuentes.

Monoterapia con clozapina

De acuerdo con la *World Psychiatric Association Section on Pharmacopsychiatry*, los antipsicóticos atípicos brindan beneficios moderados en comparación con los agentes típicos en términos de mejoría de síntomas negativos, cognitivos y depresivos. Además, su administración supone un riesgo menor de discinesias tardías aunque se asocia con un riesgo superior de efectos adversos metabólicos. Esto se debería al riesgo menor de SEP asociado con el empleo de agentes atípicos. Si bien no se hallaron diferencias sistemáticas entre los diferentes antipsicóticos atípicos, la clozapina fue la droga más eficaz en pacientes esquizofrénicos que no respondieron a otros antipsicóticos.

Comparación entre la monoterapia con clozapina y antipsicóticos típicos

Según los resultados de diferentes metanálisis, la magnitud de efecto de la clozapina fue moderada respecto de la mejoría de los síntomas generales, positivos, negativos y depresivos. La mejoría lograda por la amisulpirida y la olanzapina fue similar a la generada por los antipsicóticos típicos, en tanto que la risperidona tuvo una magnitud de efecto pequeña y no mejoró significativamente los síntomas depresivos. Se concluyó que los antipsicóticos típicos y atípicos son una clase heterogénea de drogas cuya agrupación puede provocar confusiones y generalizaciones inadecuadas.

En estudios aleatorizados y controlados, la comparación entre la clozapina y los antipsicóticos típicos, principalmente el haloperidol, arrojó una mejoría significativa en ambos grupos. No obstante, las recaídas y el abandono del tratamiento fueron significativamente más frecuentes en el segundo grupo. Mientras que no se observaron diferencias en términos de aparición de SEP, la clozapina generó más aumento ponderal. En otro estudio se comparó la clozapina frente a la olanzapina y al haloperidol. La clozapina fue la droga más útil para disminuir la agresividad pero no provocó mejorías cognitivas significativas.

Comparación entre la monoterapia con clozapina y otros antipsicóticos atípicos

Según lo informado en un metanálisis realizado por el *Cochrane Schizophrenia Group*, la clozapina no difirió frente a otros antipsicóticos atípicos en términos de mejoría del resultado de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). La quetiapina fue superior en comparación con la clozapina en términos de mejoría de los síntomas negativos, en tanto que la clozapina fue superior en comparación con la risperidona al considerar el abandono del tratamiento debido a la ausencia de eficacia. Los resultados mencionados podrían deberse al empleo de dosis bajas de clozapina y a la inclusión de pacientes sin resistencia al tratamiento. En cuanto al perfil de efectos adversos metabólicos, las drogas más desfavorables son la clozapina y la olanzapina, seguidas por la quetiapina, la risperidona y el sertindol, el aripiprazol y la amisulpirida y, en último lugar, la ziprasidona.

La fase II del estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) fue efectuada en pacientes sin antecedente de respuesta adecuada a los antipsicóticos atípicos. Los resultados obtenidos permitieron apreciar una mejoría superior entre los pacientes tratados con clozapina en comparación con los pacientes tratados con quetiapina o risperidona. En cambio, no se observaron diferencias frente a los pacientes que recibieron olanzapina. Además, el tratamiento con clozapina se asoció con un período más prolongado hasta la interrupción en comparación con las demás drogas, excepto la olanzapina. En la fase II del estudio, los pacientes que habían interrumpido el tratamiento anterior recibieron un antipsicótico alternativo. En este caso se pudo apreciar que la clozapina, la risperidona y la ziprasidona generaron menos interrupciones debidas a falta de eficacia en comparación con la olanzapina, el aripiprazol y el tratamiento combinado. No obstante, la clozapina generó efectos adversos moderados o graves más frecuentemente, al igual que la quetiapina y la combinación de drogas.

Según otros autores, la olanzapina es superior frente a la clozapina en cuanto a mejoría del funcionamiento neurocognitivo, aunque también genera más aumento ponderal. No obstante, la clozapina disminuiría la agresividad en mayor medida. Esto podría asociarse con el aumento de los niveles de colesterol generado por la droga. En el *UK Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study 2* (CUTLASS 2) se incluyeron pacientes con respuesta subóptima a dos o más antipsicóticos que recibieron clozapina u otros antipsicóticos atípicos. La

clozapina no brindó ventajas significativas en términos de calidad de vida pero sí ante la aplicación de la PANSS. En el *International Suicide Prevention Trial* (INTERSEPT), la clozapina disminuyó la frecuencia de conducta suicida en comparación con la olanzapina.

Harvey y colaboradores evaluaron pacientes con antecedente de respuesta inadecuada a los antipsicóticos y hallaron una mejoría de la memoria episódica y del funcionamiento ejecutivo ante la administración de clozapina en comparación con el empleo de ziprasidona, aunque la ziprasidona fue superior frente a la clozapina al tener en cuenta otros parámetros.

Complemento del tratamiento con clozapina

Se estima que sólo el 30 al 50% de los pacientes esquizofrénicos mejorará significativamente al recibir clozapina. En cambio, hasta dos tercios de los pacientes presentarán síntomas positivos aun al recibir dosis adecuadas de clozapina o no tolerarán el tratamiento. Dado que la combinación de drogas no es una estrategia preferible, la complementación del tratamiento con clozapina sólo debe tener lugar en ausencia de respuesta adecuada a la monoterapia. La información disponible sobre la combinación de clozapina con otros antipsicóticos es heterogénea. Según Correll y colaboradores, la combinación de antipsicóticos es ventajosa en comparación con la monoterapia en términos de interrupción y eficacia.

De acuerdo con Tiihonen y colaboradores, la combinación de clozapina y lamotrigina es superior en comparación con la combinación de clozapina y placebo en términos de mejoría de síntomas psicóticos, sin diferencias significativas entre los grupos al considerar la tolerabilidad y el índice de abandono. Tsai y Lin evaluaron la combinación de antipsicóticos y agonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta estrategia resultó en una mejoría significativa de los síntomas depresivos, negativos, cognitivos y positivos. No obstante, esto no se verificó ante la administración de clozapina.

En dos estudios se evaluó la combinación entre la clozapina y el topiramato. Según los resultados obtenidos por Afshar y colaboradores, dicha combinación es favorable. En cambio, Muscatello y colaboradores no observaron beneficios. Si bien dichos estudios presentaron limitaciones, se concluye que pueden obtenerse resultados levemente favorables si el topiramato es empleado en dosis lo suficientemente bajas como para no afectar el desempeño cognitivo. En cuanto a la combinación entre la clozapina y la memantina, se observaron beneficios en términos de mejoría del puntaje total de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), de los síntomas positivos y negativos y del resultado de la *Mini-Mental State Examination* (MMSE).

El aripiprazol es un antipsicótico con un perfil de acción particular que se considera el prototipo de estabilizadores del sistema dopaminérgico-serotoninérgico. Actúa mediante el agonismo parcial de receptores con lo cual funciona como agonista o antagonista según el nivel de dopamina. Es posible sugerir que el aripiprazol contrarresta en cierta medida el aumento ponderal generado por la clozapina sin causar mejoría o empeoramiento del cuadro clínico.

Intolerancia o resistencia a la clozapina

Según Meltzer y colaboradores, el tratamiento con dosis elevadas de olanzapina sería tan efectivo como el tratamiento con clozapina. No obstante, esta modalidad de tratamiento con olanzapina generaría un nivel significativamente superior de aumento ponderal. Kumra y colaboradores concluyeron que la administración de clozapina es superior en comparación con el empleo de dosis altas de olanzapina. La administración de ziprasidona resultó similar frente a la administración de clozapina en términos de disminución del puntaje de la PANSS e índices de discontinuación, aunque el perfil metabólico fue más favorable ante el empleo de ziprasidona. Además, los

efectos adversos motores sólo tuvieron lugar ante el empleo de clozapina.

Las estrategias no farmacológicas también deben tenerse en cuenta en caso de resistencia o intolerancia a la clozapina. Entre ellas se destaca la terapia cognitivo-conductual (TCC). La terapia electroconvulsiva (TEC) generaría una mejoría leve y a corto plazo en términos de sintomatología global. En cuanto a la estimulación transcraneal repetitiva, se informó una disminución moderada a elevada de las alucinaciones auditivas ante su aplicación. No se hallaron estudios sobre la utilidad de dichas estrategias a largo plazo. La aplicación de 47 sesiones de TEC de mantenimiento durante una media de 43 meses resultó en una mejoría del estado de ánimo, los delirios, la ideación suicida y la ansiedad. Además, disminuyó la cantidad de internaciones anuales y el desempeño diario.

Conclusión

La información disponible no permite confirmar la superioridad de los antipsicóticos atípicos en comparación con los agentes típicos en pacientes esquizofrénicos con respuesta adecuada al tratamiento. No obstante, pudo apreciarse la superioridad de la clozapina en comparación con el resto de los antipsicóticos en pacientes con ERT. Más allá de la resistencia al tratamiento, la clozapina puede ser de utilidad en presencia de agresividad o riesgo de suicidio. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la clozapina puede generar agranulocitosis, aumento ponderal y síndrome metabólico. La información sobre el tratamiento combinado con clozapina y otros psicofármacos es limitada y permite indicar beneficios moderados. El empleo de dosis elevadas de olanzapina puede ser una alternativa ante el tratamiento con clozapina. En cuanto a la ziprasidona, la información disponible sobre su utilidad es limitada. La combinación de TCC y antipsicóticos diferentes de la clozapina sería beneficiosa. La TEC y la estimulación transcraneal repetitiva generarían mejorías, aunque son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre su aplicación. La realización de estudios de mayor magnitud y prospectivos que incluyan parámetros de evaluación validados permitirá obtener resultados concluyentes sobre la comparación entre las drogas disponibles para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122265

4 - Efectos Adversos Metabólicos y Endocrinos de los Antipsicóticos Atípicos en Niños y Adolescentes: Revisión Sistemática de Estudios Aleatorizados y Controlados con Placebo y de las Recomendaciones Vigentes para la Práctica Clínica

De Hert M, Dobbelaere M, Correll C y colaboradores

Centre Catholic University Leuven, Kortenberg, Bélgica; University Leuven, Gasthuisberg, Bélgica; Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, EE.UU.

[*Metabolic and Endocrine Adverse Effects of Second-generation Antipsychotics in Children and Adolescents: A Systematic Review of Randomized, Placebo Controlled Trials and Guidelines for Clinical Practice*]

European Psychiatry 26(3):144-158, Abr 2011

Es necesario que los profesionales evalúen el riesgo y prevengan la aparición de efectos adversos metabólicos y endocrinos en la población creciente de niños y adolescentes que reciben tratamiento con antipsicóticos.

El empleo de antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes es creciente y tiene lugar en presencia de trastornos de la conducta, de la alimentación y del estado de ánimo, entre

otros. De hecho, existe aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* y otras entidades para el empleo de antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes con diferentes cuadros psiquiátricos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el autismo. A pesar del empleo cada vez más frecuente de antipsicóticos atípicos en este grupo etario, la información sobre su seguridad es escasa. Según los datos disponibles, los niños y adolescentes tendrían un riesgo superior, en comparación con los adultos, de padecer hiperprolactinemia, aumento ponderal y otros trastornos metabólicos asociados con la administración de antipsicóticos atípicos. Es sabido que existe una asociación entre el aumento ponderal, la obesidad y la diabetes, la dislipidemia y la hipertensión. A su vez, dichas entidades son factores de riesgo cardiovascular.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes. Se prestó especial atención a la detección sistemática y el tratamiento de dichos cuadros.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión de estudios seleccionados mediante una búsqueda en las bases de datos *Medline*, *Pubmed* y *Google Scholar*. También se seleccionaron estudios a partir de las referencias incluidas en los artículos más relevantes y se obtuvo información adicional mediante el contacto con los autores, entre otras fuentes.

Resultados

La búsqueda efectuada resultó en la selección de 31 estudios clínicos aleatorizados efectuados con 3 595 pacientes.

Hallazgos clínicos

El cambio ponderal medio osciló entre -0.2 y 4.3 kg. La ziprasidona fue la única droga que no difirió significativamente en comparación con el placebo respecto del cambio ponderal. El número necesario para dañar (NND) correspondiente al tratamiento con olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona fue 3, 6, 9, 12 y 36, respectivamente. Al considerar únicamente los pacientes esquizofrénicos o bipolares, el aripiprazol no difirió frente al placebo y resultó comparable a la ziprasidona. La realización de un metanálisis formal permitió apreciar que la ziprasidona fue el antipsicótico atípico que provocó menos aumento ponderal, seguida por el aripiprazol, la quetiapina, la risperidona y, en última instancia, la olanzapina.

El aumento ponderal es uno de los efectos adversos más significativos de los antipsicóticos atípicos. Dicho aumento es doble ante el empleo de agentes atípicos en comparación con el empleo de agentes típicos. A su vez, los agentes atípicos se asocian con un riesgo triple de síndrome metabólico en comparación con los antipsicóticos típicos. El efecto de los antipsicóticos atípicos sobre el perfil glucémico y lipídico de los niños y adolescentes fue poco estudiado. En general, los agentes que provocan el mayor aumento ponderal son los que generan una variación mayor del perfil glucémico y lipídico. A propósito, la diabetes mellitus se asocia con el aumento ponderal y la obesidad y los antipsicóticos atípicos tendrían un efecto directo sobre la secreción de insulina. Los mecanismos subyacentes a dicho efecto incluirían el aumento del nivel de tejido adiposo que genera resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes, entre otros. Debe considerarse que, en algunos pacientes, la diabetes mellitus no desaparece una vez interrumpido el tratamiento antipsicótico. Finalmente, los antipsicóticos atípicos pueden generar hiperlipidemia y el aumento del nivel de triglicéridos es un factor de riesgo cardiovascular independiente.

La información disponible permite indicar que la quetiapina provoca una disminución del nivel sérico de tiroxina total, mientras que los niveles de tiroxina libre y tirotrófina (TSH) no son modificados. En consecuencia, el paciente permanecería eutiroides.

La risperidona es el antipsicótico atípico que genera el nivel mayor de hiperprolactinemia de un modo dependiente de la dosis. La olanzapina provocaría dicho efecto en forma transitoria, en tanto que los datos correspondientes a la quetiapina y a la ziprasidona son heterogéneos. Según algunos autores, la clozapina, la quetiapina y el sertindol no generan hiperprolactinemia y el aripiprazol disminuiría el nivel sérico de prolactina. Los adolescentes serían más propensos a sufrir hiperprolactinemia en comparación con los adultos debido a la disminución del nivel de receptores dopaminérgicos asociada con la edad.

Monitoreo

La detección sistemática de efectos adversos metabólicos es fundamental en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos. En general, dichos efectos son más frecuentes durante el primer trimestre de tratamiento. Al inicio del tratamiento es importante recabar información clínica sobre el paciente y su familia. Los parámetros de laboratorio deberán evaluarse al inicio del tratamiento, al igual que el peso, la altura, el índice de masa corporal (IMC) y la tensión arterial. Luego, se recomienda un chequeo trimestral hasta el primer año de tratamiento y semestral a partir de dicho momento. De todos modos, la frecuencia de evaluación deberá adaptarse a la condición clínica del paciente. El monitoreo del perfil glucémico y lipídico en ayunas en niños y adolescentes debe ser más frecuente que los en adultos, ya que los primeros constituyen una población de mayor riesgo metabólico.

Dado que los niños y adolescentes presentan un aumento ponderal vinculado con su crecimiento normal, el IMC sería un parámetro más adecuado para evaluar la modificación del peso. Se propuso que el aumento ponderal es significativo ante un incremento del IMC de al menos 0.5 desviaciones estándar, aunque no existen definiciones consensuadas. De todos modos, el crecimiento normal se acompaña por diferencias significativas del índice peso-talla que disminuyen la utilidad del IMC. Un parámetro de utilidad que se considera un factor de riesgo es la acumulación de grasa de distribución central. Dicha acumulación de grasa se asocia con hiperlipidemia y diabetes tipo 2, entre otros cuadros. Asimismo, el aumento de la circunferencia abdominal incrementa el riesgo de hipertensión, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico.

Se considera que la obtención de niveles de glucemia en ayunas de 100–125 mg/dl y mayores o iguales a 126 mg/dl son indicativos de prediabetes y diabetes, respectivamente. Es importante monitorear la aparición de signos y síntomas de diabetes de inicio reciente como la poliuria, la polidipsia, la disminución ponderal, la deshidratación y las náuseas y los vómitos.

Respecto de los niveles de colesterol total, la obtención de un valor de 170–199 mg/dl o mayor o igual a 200 mg/dl se considera en el límite de la normalidad o anormal, respectivamente. Los valores correspondientes al colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) son 110–129 mg/dl o mayor o igual a 130 mg/dl, respectivamente. En cuanto a los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos, la obtención de un valor menor de 40 mg/dl y mayor de 110 mg/dl es considerado anormal, respectivamente.

La tensión arterial en niños y adolescentes debe medirse según la edad, el sexo, el peso y la altura. Existen tablas que permiten efectuar dichas apreciaciones. La administración de quetiapina debe ir acompañada por el monitoreo de la función tiroidea al inicio, a los tres meses y al año de tratamiento. En presencia de valores anormales de tirotrófina, dicho monitoreo debe ser trimestral y orientará sobre la necesidad de administrar tiroxina.

La administración de antipsicóticos requiere la evaluación regular de la aparición de signos y síntomas de hiperprolactinemia. En presencia de un cuadro posiblemente

vinculado con el tratamiento antipsicótico será necesario valorar el nivel de prolactina. En caso de hiperprolactinemia debe indagarse el tratamiento con anticonceptivos orales, descartar un embarazo y valorar el nivel sérico de tirotrófina y creatinina.

Tratamiento

Es recomendable aplicar estrategias de prevención del aumento ponderal al iniciar el tratamiento antipsicótico y, en la medida de lo posible, escoger los agentes con un mejor perfil metabólico. En presencia de aumento ponderal puede ser de utilidad la disminución de la dosis o el reemplazo de la droga por otra con un mejor perfil de riesgo. La inclusión del paciente en programas de control ponderal que incluyan asesoramiento nutricional, ejercitación y motivación es efectiva para minimizar el aumento ponderal. Entre las drogas potencialmente útiles en estos casos se incluyen la amantadina, la metformina, el orlistat y el topiramato, aunque no existe información suficiente para recomendar el empleo de un determinado agente. La metformina es la droga más estudiada. Su empleo sería efectivo y seguro para disminuir el aumento ponderal y mejorar el perfil glucémico en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos atípicos. El tratamiento de la dislipidemia debería ser nutricional. En ausencia de éxito se recomienda el empleo de gemfibrozil, fenofibrato, estatinas o niacina, entre otros agentes. En caso de hiperglucemia y diabetes es recomendable combinar la dieta con el empleo de hipoglucemiantes orales o insulina. Debe tenerse en cuenta que la diabetes inducida por antipsicóticos puede revertirse mediante la interrupción o el reemplazo de la droga. La hiperprolactinemia puede tratarse mediante la disminución de la dosis, la administración de un agente alternativo o el empleo de un agonista dopaminérgico parcial.

Discusión

Los resultados obtenidos en niños y adolescentes permiten indicar que la olanzapina es el antipsicótico que más aumento ponderal genera, seguida por la risperidona y la quetiapina. Mientras que el aripiprazol produjo cierto aumento ponderal, la ziprasidona tuvo un efecto neutro. Dado que el aripiprazol causó aumento ponderal en pacientes autistas pero no en esquizofrénicos o bipolares, se sugiere que el autismo es un factor de vulnerabilidad ante el aumento ponderal, aunque dicho hallazgo es sólo preliminar.

La información disponible no permite obtener conclusiones definitivas respecto de la relación entre la dosis de antipsicóticos y la aparición de efectos adversos en pacientes jóvenes.

La ausencia de antecedente de tratamiento antipsicótico se asocia con un incremento de la vulnerabilidad ante el aumento ponderal. Dicho aumento tiene lugar especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Otros factores que favorecen el aumento ponderal incluyen la menor edad, el sobrepeso, el antecedente familiar de obesidad y el consumo de marihuana. Además, el aumento ponderal significativo al inicio del tratamiento predice el aumento ponderal posterior.

Hasta el momento no se conocen en profundidad los mecanismos responsables del aumento ponderal generado por los antipsicóticos. A propósito, se propuso la participación de factores vinculados con la enfermedad, las drogas y la mejoría clínica. Debe tenerse en cuenta que el aumento ponderal en niños y adolescentes tiene consecuencias negativas significativas.

En cuanto a la hiperprolactinemia, es importante destacar que la aparición de síntomas se relaciona con la vulnerabilidad individual. En los niños, este efecto adverso puede normalizarse al transcurrir el tiempo, aunque también existiría un riesgo de retraso de la pubertad. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales para definir el efecto de la hiperprolactinemia durante el desarrollo. Entre las consecuencias posibles del aumento de la hormona se incluye el hipogonadismo, que a su vez puede afectar la mineralización ósea, y la ginecomastia.

Finalmente se destaca que la detección sistemática de la diabetes en niños tratados con antipsicóticos es insuficiente y debe mejorarse. Entre las limitaciones de la presente revisión se menciona la cantidad escasa de estudios incluidos y de información disponible.

Conclusión

Es necesario que los profesionales evalúen el riesgo y prevengan la aparición de efectos adversos metabólicos en la población de pacientes más jóvenes tratados con antipsicóticos. Asimismo, resulta necesario contar con información adicional sobre el riesgo metabólico asociado con el empleo de antipsicóticos tanto a corto como a largo plazo. La prescripción de antipsicóticos a la población pediátrica debe ir acompañada por una evaluación integral del estado clínico de los pacientes. Dicha evaluación involucra la participación de profesionales de diferentes especialidades.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/122273

5 - Trastorno Esquizoafectivo: un Desafío para la Nosología Psiquiátrica Actual

Jäger M, Haack S, Becker T, Frasch K

Ulm University, Günzburg, Alemania

[Schizoaffective Disorder-an Ongoing Challenge for Psychiatric Nosology]

European Psychiatry 26(3):159-165, Abr 2011

El diagnóstico del trastorno esquizoafectivo tiene un nivel bajo de fiabilidad. Los sistemas diagnósticos actuales son heterogéneos y no incluyen una separación clara entre los síndromes psicopatológicos correspondientes a la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo y el trastorno esquizoafectivo.

Según el modelo nosológico propuesto por Emil Kraepelin, las psicosis funcionales pueden dividirse en demencia precoz e insania maniaco-depresiva. Mientras que la primera categoría se asocia con un curso desfavorable, la segunda lo hace con un curso más favorable. No obstante, se observaron casos de demencia precoz con buena evolución que generaron la introducción de conceptos como psicosis esquizofreniforme, psicosis cicloide, psicosis reactiva y psicosis esquizoafectiva, destinados a separar las psicosis más benignas de los trastornos esquizofrénicos crónicos. Jacob Kasanin describió las psicosis esquizoafectivas en pacientes psicóticos agudos con recuperación completa luego de un tiempo breve.

La clasificación dicotómica de Kraepelin no fue adoptada en los sistemas diagnósticos actuales. En cambio, en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales, texto revisado (DSM-IV-TR) y en la décima Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) se dividen las psicosis en diferentes grupos. Si bien el trastorno esquizoafectivo figura en los sistemas diagnósticos modernos, su descripción es heterogénea. Concretamente, en el DSM-IV-TR se requiere la presencia de delirios o alucinaciones de dos semanas de duración mínima en ausencia de afección significativa del estado de ánimo, a diferencia de la CIE-10. Dada la frecuencia elevada de diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, es necesario esclarecer sus aspectos nosológicos.

El objetivo del presente artículo fue evaluar la información disponible sobre el diagnóstico, los síntomas, la evolución, la neurobiología y el tratamiento de los pacientes con trastorno esquizoafectivo. Además, se evaluaron las consecuencias de la información obtenida sobre la clasificación diagnóstica de la entidad en la CIE-11 y en el DSM-V.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda de artículos sobre el trastorno esquizoafectivo en las bases de datos Medline y Cochrane Library, entre otras fuentes. Se prestó especial atención a las recomendaciones para la clasificación de los trastornos psicóticos y del estado de ánimo incluidas en la CIE-11 y en el DSM-V.

Resultados

La validez de un diagnóstico se relaciona con su fiabilidad y se considera excelente ante la obtención de un coeficiente kappa mayor de 0.8. Según la información disponible, la concordancia para el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, de acuerdo con los criterios incluidos en la CIE-10 y en el DSM-IV, es baja. En este caso, los autores concluyeron que los profesionales no emplean en forma correcta el diagnóstico de esta entidad. También se informó que la aplicación de los criterios incluidos en la CIE-10 y en el DSM-IV resulta en la selección de poblaciones diferentes de pacientes.

Si bien existen diferencias psicopatológicas entre el trastorno esquizoafectivo, la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo, no queda claro si dichas entidades forman parte de un continuo. Según los resultados de diferentes estudios, la clasificación dicotómica propuesta por Kraepelin no puede confirmarse. No obstante, tampoco pudo identificarse el trastorno esquizoafectivo como entidad distinguible de la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo.

De acuerdo con el concepto de Jacob Kasanin, las psicosis esquizoafectivas tienen un curso benigno caracterizado por la remisión clínica. No obstante, la información disponible sobre la evolución de los pacientes con trastorno esquizoafectivo es heterogénea. Mientras que algunos autores informaron una evolución tan favorable como la observada en pacientes con trastornos del estado de ánimo, otros investigadores hallaron una evolución de tipo esquizofrénica o intermedia. Es posible que la heterogeneidad de los resultados se vincule con los criterios diagnósticos aplicados. En este sentido, la aplicación de los criterios incluidos en las ediciones III-R, IV y IV-TR del DSM resulta en una evolución más desfavorable. Brockington y colaboradores, al igual que otros autores, hallaron que la presencia de síntomas de esquizofrenia en ausencia de depresión es un indicador de evolución desfavorable. La información sobre la estabilidad diagnóstica del trastorno esquizoafectivo también es heterogénea.

El trastorno esquizoafectivo tiene un nivel considerable de agrupación familiar. Este hallazgo fue confirmado en estudios genéticos, donde se informó la existencia de genes de susceptibilidad en común entre la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno esquizofreniforme. Los estudios neuroquímicos y de neuroimágenes también indicaron características en común entre la esquizofrenia y los trastornos bipolares que incluyen agrandamiento del cuerno temporal y disfunción de oligodendrocitos, entre otras.

El estudio sistemático del tratamiento de las personas con trastorno esquizoafectivo es limitado. Puede indicarse la eficacia de los antipsicóticos, el litio y los anticonvulsivos. No obstante, la aplicación de criterios diagnósticos heterogéneos limita la comparación de resultados obtenidos en diferentes estudios. Además, no existen datos empíricos claros que indiquen la eficacia del litio, la carbamazepina o el valproato. Es necesario contar con estudios controlados sobre el tratamiento de los pacientes con trastorno esquizoafectivo. Finalmente, la mayoría de los autores recomiendan la omisión en el DSM-V y la CIE 11 del concepto actual de Trastorno Esquizoafectivo en reemplazo de un modelo dimensional.

Discusión

De acuerdo con la información obtenida, el diagnóstico del trastorno esquizoafectivo tiene un nivel bajo de fiabilidad. Los sistemas diagnósticos actuales son heterogéneos y no incluyen una separación clara entre los síndromes psicopatológicos

correspondientes a la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo y el trastorno esquizoafectivo. Dichas entidades comparten características neurobiológicas. No obstante, desde el punto de vista clínico, la evolución de los pacientes con trastorno esquizoafectivo es más favorable. Finalmente, la información disponible sobre el tratamiento de estos pacientes es limitada.

Los hallazgos antedichos permiten indicar que el concepto actual de trastorno esquizoafectivo no es del todo válido. Algunos autores sugieren omitir el trastorno de las clasificaciones diagnósticas vigentes y ampliar el concepto de esquizofrenia y trastorno bipolar o aplicar un concepto más dimensional. Otros autores consideran que el trastorno esquizoafectivo debe mantenerse como categoría diagnóstica, ya que difiere de las esquizofrenias en términos de evolución.

Lo antedicho indica la necesidad de reevaluar el concepto actual de trastorno esquizoafectivo y de la clasificación de las psicosis funcionales en general. A propósito, es posible considerar la clasificación de Kraepelin, aplicar un modelo de espectro continuo dimensional o subdividir las categorías clásicas en entidades diferentes. Las dos primeras opciones implican la eliminación del trastorno esquizoafectivo de la nomenclatura psiquiátrica. En cambio, la tercera opción es compatible con el concepto de trastorno esquizoafectivo como entidad independiente. Además, la clasificación dicotómica de Kraepelin discrepa con los hallazgos neurobiológicos que indican que la esquizofrenia y el trastorno bipolar comparten factores etiológicos. Los estudios disponibles sobre psicopatología y neurobiología coinciden con la concepción dimensional, aunque ésta no concuerda con la práctica clínica y científica actual. En este sentido, las recomendaciones terapéuticas vigentes se elaboraron sobre la base de una concepción diagnóstica categorial.

En cuanto a la subdivisión de los trastornos psiquiátricos en entidades diagnósticas múltiples, la clasificación incluida en la CIE-10 y en el DSM-IV-TR no coincide con el concepto de Kraepelin. También podría omitirse el aspecto neurobiológico y dividir las psicosis funcionales según su evolución. En la actualidad, algunos autores sugieren la necesidad de dividir la esquizofrenia en subgrupos de acuerdo con el curso y la evolución clínica. Esto permitiría mejorar el tratamiento de los pacientes psiquiátricos. En cambio, otros autores desaconsejan este tipo de diferenciación de los trastornos psiquiátricos ya que aumentaría la estigmatización de los pacientes.

Conclusión

Es necesario reevaluar y unificar la concepción diagnóstica actual del trastorno esquizoafectivo. La consideración del punto de vista dicotómico de Kraepelin o el abordaje dimensional podría resultar en la eliminación de la entidad de los sistemas de clasificación diagnóstica actual. En cambio, la aplicación de un modelo de entidades diagnósticas múltiples permitiría incluir el trastorno esquizoafectivo como categoría diagnóstica. En este último caso, la elaboración de la CIE-11 y del DSM-V debería incluir criterios diagnósticos fiables que permitan distinguir la entidad de otras formas de esquizofrenia. Dichos sistemas diagnósticos podrían adoptar los modelos dimensional y categórico en forma complementaria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122275

6 - Eficacia del Metilfenidato para el Tratamiento de los Pacientes Adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Análisis de Metarregresión

Castells X, Ramos-Quiroga J, Casas M y colaboradores

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

[Efficacy of Methylphenidate for Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Meta-Regression Analysis]

CNS Drugs 25(2):157-169, 2011

El metilfenidato es un agente eficaz para el tratamiento de los pacientes adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Dicha eficacia tendría una cinética dependiente de la dosis y disminuiría en presencia de comorbilidad con el trastorno por uso indebido de sustancias.

Se estima que el 4.4% de los adultos presenta trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Esta entidad crónica comienza en la infancia y genera disfunción laboral y psicosocial. Asimismo, supone un riesgo aumentado de trastornos de ansiedad, del estado de ánimo y vinculados con el consumo de sustancias. El metilfenidato es recomendado para el tratamiento de los adultos con TDAH. No obstante, la información sobre su eficacia es heterogénea. Tampoco existe información inequívoca sobre la relación entre la dosis de metilfenidato y su eficacia en pacientes adultos con TDAH.

Las características de la formulación del metilfenidato influyen sobre su eficacia. En este sentido, la formulación de liberación inmediata requiere tres tomas diarias y aumenta el riesgo de omisión de dosis. La creación del metilfenidato de acción prolongada tuvo el objetivo de mejorar el cumplimiento terapéutico, aunque la cinética de liberación continua de la droga resulta en concentraciones bajas que disminuyen su eficacia. Con el fin de superar esta limitación se crearon formulaciones de liberación bifásica que permiten evitar la tolerancia aguda y generan dos picos de concentración con una sola toma diaria. El esquema de dosificación también afecta la eficacia del metilfenidato. Los esquemas flexibles permiten individualizar el tratamiento y tienen un índice riesgo/beneficio más favorable que los regímenes fijos. No obstante, hasta el momento no se efectuaron estudios controlados o metanálisis que permitan comparar ambos esquemas o evaluar la eficacia según la duración del tratamiento.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia del tipo de droga, formulación, dosis, régimen y duración del tratamiento sobre la eficacia del metilfenidato en pacientes adultos con TDAH. Se controló el efecto de diferentes variables como la presencia de comorbilidades y la gravedad de los síntomas. Asimismo, se tuvo en cuenta la calidad de los estudios incluidos.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un metanálisis que incluyó estudios seleccionados de bases de datos como Medline, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y PsychINFO, entre otras fuentes. Sólo se consideraron estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia del metilfenidato en adultos que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM).

El parámetro principal a evaluar fue la eficacia del metilfenidato en comparación con el placebo y la influencia de variables clínicas y metodológicas. En caso de aplicación de más de un parámetro de eficacia, se calculó la diferencia media estandarizada (SMD, por sus siglas en inglés) correspondiente. Las covariables principales fueron aquellas vinculadas con el tratamiento como la dosis y el tipo de formulación empleada. En este último caso se

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

consideraron formulaciones de liberación continua o discontinua, es decir, inmediata o bifásica. Además, los estudios fueron clasificados según el empleo de un régimen de dosis flexibles o fijas. La duración del tratamiento se definió de acuerdo con la cantidad de días que el paciente recibió la medicación.

Resultados

Se incluyeron 18 estudios efectuados con 2 045 pacientes, en su mayoría de sexo masculino (55.9%) y origen caucásico, de una media de edad de 30.6 a 42 años, que generalmente presentaban TDAH subtipo combinado (74.2%). La SMD correspondiente a la eficacia del metilfenidato fue 0.49. No obstante, dicho resultado fue heterogéneo. La media de dosis de metilfenidato osciló entre 41.2 y 82 mg/día y se correlacionó en forma positiva y estadísticamente significativa con la SMD. Además, la SMD fue mayor para las formulaciones de liberación discontinua en comparación con las formulaciones de liberación continua. No se hallaron diferencias significativas de eficacia entre las formulaciones de liberación inmediata y bifásica.

La comorbilidad con los trastornos por uso indebido de sustancias se asoció con una disminución de la SMD. Dicho parámetro no fue modificado en forma significativa por ninguna otra variable. No obstante, la consideración de la dosis, el tipo de formulación o el uso indebido de sustancias generó una disminución notoria de la SMD correspondiente a la eficacia del metilfenidato. La realización de análisis multivariados que incluyeron la dosis, el tipo de formulación y la comorbilidad con el uso indebido de sustancias arrojó un resultado positivo para el efecto del metilfenidato y una correlación estadísticamente significativa con la dosis. La administración de formulaciones de liberación continua disminuyó la eficacia del metilfenidato, al igual que la comorbilidad con el trastorno por uso indebido de sustancias. Para evaluar el efecto de la dosis de metilfenidato en mayor profundidad, se llevaron a cabo dos análisis de sensibilidad adicionales que no modificaron en forma significativa los resultados obtenidos en el análisis principal.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento con metilfenidato, administrado en formulaciones de liberación discontinua y en dosis de 57.4mg/día, es eficaz en pacientes adultos con TDAH. El efecto terapéutico fue moderado y se asoció en forma positiva con la dosis. Es decir, la magnitud de efecto asociada con el empleo de dosis mayores fue más elevada. El empleo de formulaciones de liberación continua disminuyó la eficacia de la droga, al igual que la comorbilidad con trastornos por consumo de sustancias. En cambio, la duración del tratamiento y el régimen de dosificación no influyeron sobre la eficacia del metilfenidato. La interacción entre la dosis, la formulación y la comorbilidad con el consumo de sustancias permitió explicar la heterogeneidad del efecto de la droga.

Puede sugerirse que el tratamiento con metilfenidato se asocia con un efecto positivo con una cinética de tipo dosis-respuesta. En cambio, en otros estudios no se observaron correlaciones de este tipo. Esto podría deberse al empleo de parámetros de evaluación diferentes o a las características de la población incluida en el estudio. Otro aspecto a considerar es que si bien se halló una correlación positiva entre la dosis y la eficacia del metilfenidato, la administración de dosis elevadas de la droga se asocia con una disminución de la tolerabilidad.

Los resultados obtenidos permiten indicar que la eficacia del metilfenidato aumenta al administrarlo en formulaciones de liberación discontinua. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que sólo se incluyeron dos estudios sobre el empleo de formulaciones de liberación continua de la droga efectuados en pacientes con TDAH en comorbilidad con el trastorno por consumo de sustancias. Esta comorbilidad disminuye la eficacia del metilfenidato. Si bien la duración del tratamiento no influyó sobre la eficacia, los estudios incluidos fueron demasiado breves. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan

obtener conclusiones definitivas al respecto.

No es posible definir la eficacia del metilfenidato en pacientes con TDAH en comorbilidad con trastorno por uso indebido de sustancias, aunque se sugiere que ésta sería leve. Se requiere información adicional que permita conocer el papel del metilfenidato para el tratamiento de los pacientes con TDAH y uso indebido de sustancias. Asimismo, son necesarios estudios de comparación directa con el fin de confirmar los resultados obtenidos ya que la validez de los metanálisis se ve afectada por la posibilidad de sesgos de publicación. Si bien los autores combinaron los resultados correspondientes a todas las formulaciones de liberación discontinua de metilfenidato, éstas no son idénticas. Por último, la validez externa del presente análisis se encuentra limitada por la aplicación de criterios de inclusión en cada uno de los estudios considerados.

Conclusión

El metilfenidato es un agente eficaz para el tratamiento de los pacientes adultos con TDAH. Dicha eficacia tendrá una cinética dependiente de la dosis y disminuiría en presencia de comorbilidad con el trastorno por uso indebido de sustancias.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122290

7 - La Compleja Relación entre la Depresión y la Demencia

Muliyala K, Varghese M

National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India

[The Complex Relationship between Depression and Dementia]

Annals of Indian Academy of Neurology 13(2):69-73, Dic 2010

Dado que la población de ancianos es cada vez más numerosa, contar con información que permita comprender las características de la asociación entre la depresión y la demencia es una cuestión importante que afecta la salud pública.

Entre las entidades más frecuentes observadas en la población de ancianos residentes en India se incluyen la demencia, la depresión y los trastornos cognitivos. En esta población, la prevalencia de depresión y de deterioro cognitivo leve (DCL) es elevada y alcanza el 15% y 20%, respectivamente, en tanto que la prevalencia de demencia es menor en comparación con lo observado en países desarrollados. La relación entre dichas entidades es compleja y supone un desafío para los profesionales.

El presente estudio de revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar información relevante sobre la depresión, la demencia y el deterioro cognitivo leve en pacientes ancianos. Los estudios incluidos fueron seleccionados de la base de datos Pubmed.

Definiciones

El concepto de depresión considerado en el presente estudio incluyó tanto el trastorno depresivo mayor como los episodios depresivos, definidos de acuerdo con los criterios incluidos en la décima Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) o en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Los cuadros se clasificaron según el nivel de gravedad sintomática y la disfunción ocasionada. La depresión de comienzo tardío se definió en presencia de un síndrome depresivo de inicio entre los 45 y 65 años. Finalmente se incluyó información vinculada con la presencia de distimia y depresión clínica o subclínica.

El DCL se definió como un cuadro intermedio entre la disfunción cognitiva normal asociada con el envejecimiento y la demencia y se dividió según la presencia o la ausencia de amnesia. En el primer caso, el índice anual de conversión hacia la demencia oscila entre el 10% y el 15%. La demencia resulta de un deterioro progresivo de las funciones corticales que afecta la memoria, el pensamiento, la orientación, el juicio y el lenguaje, entre otros dominios, que resulta en la afeción del desempeño cotidiano. La causa más frecuente de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA), seguida por la vascular.

Epidemiología

Se estima que la mitad de los pacientes con depresión de inicio tardío presentan deterioro cognitivo. Este cuadro también se asocia con un déficit del funcionamiento ejecutivo y del procesamiento de la información. De acuerdo con la información obtenida en diferentes estudios, la prevalencia de depresión entre los individuos con DCL es del 26% o del 63%. La discrepancia entre los valores se debería a la aplicación de instrumentos diferentes de evaluación y a la consideración de definiciones heterogéneas. En cuanto a la prevalencia de depresión en pacientes con demencia, también se informaron porcentajes discrepantes que oscilan entre el 20% y el 60%. A medida que aumenta la gravedad de la demencia se observa una disminución de la prevalencia de depresión mayor. Además se halló que la prevalencia de depresión es mayor entre los pacientes con demencia vascular o mixta en comparación con los pacientes con EA.

Seudodemencia, depresión vascular y apatía

Laseudodemencia de origen depresivo se caracteriza por un nivel elevado de quejas sobre la disfunción cognitiva, falta de esfuerzo durante el examen clínico y resultados no sistemáticos ante la aplicación de diferentes pruebas, entre otras particularidades. Es un cuadro reversible ante el tratamiento con antidepresivos o terapia electroconvulsiva. El diagnóstico diferencial con la demencia no es simple ya que existe superposición sintomática, y tanto la depresión como la demencia se asocian con un déficit mnemónico subjetivo. La persistencia de trastornos cognitivos en pacientes que lograron la resolución del cuadro depresivo permite sugerir que la afeción cognitiva forma parte de la depresión o constituye un precursor de demencia.

El concepto de depresión vascular también es relevante. Se propuso que la enfermedad cerebrovascular puede favorecer la aparición de depresión en la población anciana. En estos casos, el deterioro cognitivo es más grave, al igual que otros síntomas como la apatía. Esta puede tener lugar tanto en pacientes con demencia como en sujetos con depresión. Su presencia favorece la conversión de DCL en demencia. Es importante identificarla como síntoma depresivo aun en pacientes con demencia. La prevalencia de apatía aumenta a medida que avanza la edad, en tanto que la prevalencia de depresión disminuye con los años.

Escalas de evaluación

La evaluación de la depresión en pacientes con DCL o demencia puede no resultar adecuada si se utilizan las herramientas clásicas. La *Geriatric Depression Rating Scale* es breve pero tiene la desventaja de ser autoadministrada. La *Cornell Scale* permite evaluar la depresión en caso de demencia según el criterio del profesional y la información brindada por el paciente y los informantes, aunque su aplicación no resulta adecuada para identificar cambios clínicos. El *Neuropsychiatric Inventory* permite evaluar síntomas psicológicos y conductuales de acuerdo con los datos aportados por un informante pero no resulta específico para evaluar la depresión. El empleo de otras herramientas como la *Hamilton Depression Rating Scale* o el *Beck Depression Inventory* en pacientes con limitaciones cognitivas no está exento de limitaciones.

La evaluación del deterioro cognitivo en pacientes con depresión de inicio tardío puede efectuarse mediante la

Clinical Dementia Rating Scale y la *Mattis Dementia Rating Scale*. Dichas escalas resultan más adecuadas en comparación con la *Mini Mental State Examination* o la *Hindi Mental State Examination*. Se destaca la utilidad de las baterías de evaluación neuropsicológica como la *Cognitive Screening Battery* o la *Addenbrooke's Cognitive Evaluation*, especialmente útiles en el contexto de la investigación clínica.

Biomarcadores

La apolipoproteína E (APOE) es un factor de riesgo de demencia, pero su asociación con la depresión no se definió con claridad. Según un estudio, la presencia simultánea de APOE y depresión aumenta varias veces el riesgo de demencia. Además, la asociación entre el alelo APOE-4 y variantes de otros genes como el CYP2D6 disminuye la respuesta al tratamiento destinado a mejorar la cognición, el estado de ánimo y la conducta de los pacientes.

Los correlatos estructurales más notorios de la apatía y la depresión en pacientes con EA incluyen las hiperintensidades de la sustancia blanca frontal y parietal derecha. En cambio, la disminución del volumen del hipocampo o la amígdala no se asoció con el riesgo de demencia en pacientes con depresión. La depresión de inicio tardío se asoció con una disminución del volumen de regiones frontales y temporales, del cíngulo y el parahipocampo, el putamen y el lóbulo parietal inferior.

Tratamiento

La información sobre el tratamiento antidepresivo en pacientes con demencia y depresión es limitada. Se informó la utilidad de agentes como el citalopram, la imipramina, la sertralina y la moclobemida. En un estudio reciente no se hallaron beneficios asociados con la administración de sertralina en pacientes con EA y depresión. Por el contrario, algunos autores sugirieron que los antidepresivos pueden mejorar el desempeño cognitivo de los pacientes con EA que sufren depresión. Por ejemplo, se informaron resultados favorables ante el agregado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina al tratamiento con inhibidores de la colinesterasa. En cuanto a las intervenciones no farmacológicas, se informaron beneficios asociados con su aplicación a pacientes, familiares y cuidadores. Finalmente, se destaca la utilidad del donepecilo para retrasar la progresión hacia la EA en pacientes con depresión y DCL.

Mecanismos subyacentes a la relación demencia/depresión

La información disponible permite sugerir que la depresión actual o pasada es un factor de riesgo para la aparición de demencia. El antecedente de depresión duplica el riesgo de demencia. Asimismo, se informó un aumento de la formación de placas y haces neurofibrilares en el hipocampo de los pacientes con antecedentes de depresión. Este hallazgo podría vincularse con el daño prolongado del hipocampo generado por la hipercolesterolemia. También se propuso que la depresión es un síndrome predemencial o un pródromo de deterioro cognitivo. El síndrome depresivo podría constituir una manifestación temprana del proceso neurodegenerativo, aunque también es posible que sea una respuesta psicológica ante el diagnóstico de deterioro cognitivo. Estas hipótesis no son mutuamente excluyentes.

Conclusión

La relación entre la demencia y la depresión es compleja y su comprensión requiere contar con estudios que permitan superar las limitaciones metodológicas que impiden comprenderla. Es importante el empleo de criterios estandarizados de evaluación y la aplicación de herramientas adecuadas para evaluar a los pacientes que presentan depresión en comorbilidad con deterioro cognitivo. Dado que la población de ancianos es cada vez más numerosa, contar con información que permita comprender las características de la asociación entre la depresión y la demencia es una cuestión importante que afecta la salud pública.

Novedades seleccionadas

8 - Beneficios de la Duloxetina en Ausencia de Respuesta al Tratamiento Antidepresivo Anterior

Sagman D, McIntosh D, Raskin J y colaboradores

International Journal of Clinical Practice 65(1):73-81, Ene 2011

Las drogas de primera línea para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). El objetivo terapéutico es alcanzar la remisión sintomática y el nivel de funcionamiento premórbido, aunque esto sólo se logra en un tercio de los casos. Más aun, hasta el 35% de los pacientes responden en forma inadecuada a las drogas de primera línea.

La ausencia de remisión completa se asocia con un riesgo elevado de cronicidad y alteración de la calidad de vida. En estos casos, los profesionales generalmente reemplazan la droga ineficaz por otro antidepresivo. Sería útil conocer las características principales de la respuesta al tratamiento con el fin de identificar a los pacientes que obtendrán beneficios ante el reemplazo de un antidepresivo por otro. No obstante, la información sobre la tolerabilidad y la eficacia de dicha práctica es limitada.

La duloxetina es un IRNS cuya administración resultó significativamente beneficiosa en ausencia de respuesta a los ISRS en caso de depresión. La duloxetina mejoró los síntomas emocionales y físicos de la depresión, independientemente de la modalidad de cambio empleada. Adicionalmente, la droga mejoró los síntomas físicos dolorosos asociados con dicha afección.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las características de la respuesta al tratamiento con duloxetina en pacientes con TDM y dolor de intensidad al menos moderada, que no respondieron en forma adecuada a un ISRS. En primer lugar se investigó el cambio del puntaje del *Brief Pain Inventory – Modified Short Form* (BPI-SF) correspondiente a la interferencia generada por el dolor en relación con el cambio de los síntomas del TDM. Este último fue evaluado mediante la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D17). Los autores propusieron que la mejoría de la subescala de Maier de la HAM-D17 al inicio del tratamiento se relacionaría con un nivel mayor de mejoría en términos de interferencia generada por el dolor.

El estudio fue multicéntrico y abierto y se llevó a cabo en pacientes ambulatorios que no habían respondido en forma adecuada al tratamiento con un ISRS o un IRNS durante un período mínimo de 4 semanas. Los participantes residían en Brasil, Canadá, China o Corea, tenían de 18 años en adelante y reunían los criterios de TDM incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR). Sólo se incluyeron pacientes con un puntaje mayor o igual a 15, 3 y 3 en la HAM-D17, la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) y el ítem correspondiente a la interferencia del BPI-SF, respectivamente.

Todos los pacientes fueron tratados con 60 mg/día de duloxetina durante las primeras 4 semanas. El reemplazo de la droga anterior por duloxetina fue directo, excepto en caso de tratamiento previo con fluoxetina donde fue necesaria la interrupción paulatina. En la semana 4 y en los pacientes con ausencia de respuesta inicial al tratamiento con 60 mg/día, se administraron 120 mg/día de duloxetina durante 4 semanas

más, en tanto que los pacientes que respondieron continuaron el tratamiento con la misma dosis de duloxetina.

El objetivo principal del estudio fue comparar el cambio del puntaje correspondiente a la interferencia del BPI-SF luego de 8 semanas de tratamiento entre los pacientes que respondieron o no respondieron una vez transcurridas las primeras 4 semanas. En segundo lugar se valoró el cambio del puntaje total y de la subescala de Maier de la HAM-D17, el puntaje de la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) y el puntaje correspondiente al dolor del BPI-SF. Asimismo, se aplicaron las escalas CGI-S, *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) y *Sheehan Disability Scale* (SDS). La tolerabilidad del tratamiento se valoró según la aparición de eventos adversos referidos en forma espontánea por los pacientes. También se consideraron las interrupciones provocadas por dichos cuadros. Para valorar la seguridad del tratamiento se llevó a cabo un examen físico y de laboratorio.

De un total de 242 pacientes enrolados, el período inicial de 4 semanas de duración fue completado por 206 de ellos, 115 de los cuales presentaron respuesta al tratamiento y continuaron el esquema inicial de 60 mg/día. El resto de los pacientes fueron clasificados como sin respuesta y tratados con 120 mg/día de duloxetina durante las siguientes 4 semanas. El estudio fue completado por el 92.2% de los participantes que respondieron al tratamiento y por el 89% de los que no respondieron. El 75.2% de los pacientes era de sexo femenino. La media de edad fue de 44.9 años. La mayoría residían en Canadá y habían recibido un ISRS como tratamiento anterior, principalmente paroxetina. En cuanto a los IRNS, el agente más prescrito fue la venlafaxina. No se observaron diferencias significativas entre los que respondieron y los que no respondieron en cuanto a las características evaluadas al inicio del estudio.

Luego de 4 semanas de tratamiento, los pacientes que respondieron presentaron una disminución superior del puntaje del BPI-SF correspondiente a la interferencia en comparación con los que no respondieron. A las 8 semanas de tratamiento, los primeros habían alcanzado una disminución mayor del puntaje de la subescala de Maier de la HAM-D17 y del puntaje total de la HAM-D17 en comparación con los que no lograron una respuesta terapéutica. La diferencia entre ambos grupos en términos de disminución del puntaje inicial del BPI-SF y del puntaje total y correspondiente a la subescala de Maier de la HAM-D17 luego de 8 semanas de tratamiento fue 0.68, 5.85 y 3.29, respectivamente. El país de residencia y el tratamiento recibido con anterioridad no influyeron sobre los resultados en forma significativa.

Se verificó una mejoría de del cuadro clínico, en cuanto a su gravedad, a medida que transcurrió el tiempo, especialmente en el grupo de pacientes con respuesta al tratamiento, que se puso de manifiesto mediante las escalas CGI-S y PGI-I. Además, todos los pacientes presentaron mejorías del resultado de la SDS. En el 93.3% de los casos, el inicio de la mejoría del resultado de la subescala de Maier tuvo lugar a la semana 8 de estudio. La respuesta, la respuesta sostenida y la remisión se verificaron en el 68.7%, 53% y 46.4% de los casos, respectivamente. Los pacientes que respondieron alcanzaron el comienzo de la respuesta o la respuesta completa más rápidamente que los que no respondieron



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

al considerar el puntaje del BPI-SF correspondiente a la interferencia. La optimización de la dosis de duloxetina permitió la respuesta al tratamiento en el 51.3% y 44.7% de los pacientes sin respuesta al considerar la subescala de Maier o el puntaje total de la HAMD17, respectivamente.

El 63.5% de los pacientes refirió eventos adversos relacionados con el tratamiento, principalmente náuseas, cefaleas, xerostomía, mareos y constipación, entre otros. Los eventos adversos graves tuvieron lugar en dos pacientes sin respuesta y se correspondieron con el empeoramiento sintomático y la aparición de dermatitis. La interrupción del estudio debido a la aparición de eventos adversos tuvo lugar en 18 pacientes. Por último, no se observaron cambios significativos de los signos vitales o del índice de masa corporal asociados con la administración de duloxetina.

Los síntomas residuales físicos como el dolor pueden ser predictores de recaídas luego de un curso no exitoso de tratamiento antidepressivo. De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración de duloxetina en ausencia de respuesta al tratamiento antidepressivo anterior, se asoció con una mejoría de la interferencia generada por los síntomas físicos dolorosos. Dicha mejoría fue significativa, tuvo lugar a las 4 y 8 semanas de seguimiento y se verificó especialmente entre los pacientes con TDM que presentaron respuesta temprana al tratamiento. El alivio sintomático fue rápido, en especial entre los que alcanzaron la respuesta terapéutica, y se puso de manifiesto luego de 14 días ante la aplicación del BPI-SF. En cambio, en el grupo sin respuesta, dicha mejoría tuvo lugar luego de 20 días de seguimiento. Por lo tanto, es posible sugerir una asociación entre la mejoría de los síntomas depresivos y la disminución rápida del dolor. Estos resultados coinciden con lo informado en estudios anteriores.

Según los resultados de otros estudios, la acción dual de la duloxetina permite un efecto sobre los síntomas físicos y emocionales de la depresión. Los hallazgos del presente estudio permiten indicar una asociación entre la mejoría rápida y significativa del dolor y la respuesta y remisión del cuadro depresivo. Los beneficios de la duloxetina también se vincularon con la ansiedad, en coincidencia con lo informado en estudios anteriores sobre el tratamiento de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, aun en presencia de síntomas físicos dolorosos. Estos últimos disminuirían la probabilidad de remisión. Asimismo, se demostró una asociación entre el tratamiento de los síntomas dolorosos y la remisión del cuadro depresivo. Puede sugerirse que los síntomas físicos dolorosos son un indicador de evolución desfavorable ante la administración de ISRS y que su resolución favorece la remisión y la mejoría del funcionamiento en caso de depresión. Finalmente, el perfil de tolerabilidad de la duloxetina observado en el presente estudio fue similar al informado en otros estudios abiertos o controlados con placebo. En general, dichos cuadros fueron leves y transitorios. Es posible que el antecedente de tratamiento con ISRS o IRNS disminuya la probabilidad de abandono del tratamiento debida a la aparición de eventos adversos.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca su diseño abierto y la ausencia de un comparador. En segundo lugar, no se incluyó un grupo de comparación integrado por pacientes sin respuesta tratados con 60 mg/día ni se optimizó la dosis en los pacientes que respondieron al tratamiento inicial. Esto limitó la posibilidad de efectuar comparaciones. Tampoco fue posible comparar el tratamiento con duloxetina frente a la administración de otros antidepressivos.

La respuesta durante las primeras 4 semanas de reemplazo de un ISRS o un IRNS por 60 mg/día de duloxetina se asocia con una mejoría superior del dolor en comparación con la ausencia de respuesta. Dicha diferencia también se aprecia al considerar la respuesta terapéutica general, la remisión,

la ansiedad y el desempeño de los pacientes. Finalmente, la posibilidad de recuperación significativa del funcionamiento aumentaría ante la respuesta temprana a la duloxetina.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/125093

9 - Ventajas de la Duloxetina en Comparación con los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

Dueñas H, Lee A, Dossenbach M y colaboradores

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice
15(2):80-90, 2011

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) son agentes eficaces para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). No obstante, su administración puede asociarse con disfunción sexual en hasta el 60% de los pacientes, con la consiguiente afectación de la calidad de vida. Esto genera interrupción del tratamiento y afecta la evolución clínica. Según los resultados de diferentes estudios, la duloxetina genera una incidencia significativamente inferior de disfunción sexual durante las primeras 8 semanas de tratamiento en comparación con la paroxetina. Dicha diferencia no pudo apreciarse a los 6 meses de seguimiento.

La frecuencia de disfunción sexual informada en los diferentes estudios es inferior en comparación con la realidad. Esto se vincula con diferentes aspectos como la capacidad del profesional para detectar y tratar este efecto adverso, las dificultades inherentes a la discusión del desempeño sexual y la aplicación de metodologías de evaluación heterogéneas, entre otros. Además, la información sobre la frecuencia de disfunción sexual asociada con el empleo de ISRS es mayor en comparación con la vinculada con la administración de IRNS.

El objetivo del presente estudio fue comparar la frecuencia de disfunción sexual luego de 8 semanas en pacientes con TDM tratados con ISRS o duloxetina. Los pacientes no presentaban disfunción sexual al inicio del estudio según los resultados de la escala *Arizona Sexual Experience* (ASEX).

El estudio fue observacional y prospectivo. Se incluyeron pacientes sexualmente activos, de 18 años en adelante, que no presentaban disfunción sexual de acuerdo con el resultado de la ASEX. Las decisiones terapéuticas estuvieron a cargo del profesional tratante. Los pacientes recibían monoterapia con duloxetina o un ISRS. En el presente artículo se informaron los resultados correspondientes a la evaluación efectuada a las 8 semanas de seguimiento, aunque la duración total del estudio será de 6 meses.

El diagnóstico de TDM se llevó a cabo según los criterios incluidos en la décima *Clasificación Internacional de las Enfermedades* (CIE-10) o en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR). Sólo se incluyeron pacientes con cuadros de gravedad al menos moderada, objetivada mediante un puntaje ≥ 4 en la escala *Clinical Global Impressions of Severity* (CGI-S), que requirieron el inicio o el reemplazo del antidepressivo.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de TDM resistente. El tratamiento administrado consistió en formulaciones comerciales de ISRS o duloxetina. Se permitió el empleo concomitante de otras drogas y de estrategias no farmacológicas de acuerdo con el criterio de cada profesional. La evaluación de los pacientes se llevó a cabo mediante la

ASEX. En segundo lugar se valoró el cambio del puntaje de la escala CGI-S, del *16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report* (QIDS-SR16) y del *Integral Inventory for Depression* (IID). La calidad de vida se valoró mediante el *EuroQoL questionnaire-5 dimensions* (EQ-5D) y la *Sheehan Disability Scale* (SDS). Además, se consideró la presencia de factores relacionados con la aparición de disfunción sexual, la utilización de recursos, el cumplimiento terapéutico y la aparición de síntomas físicos dolorosos. La remisión se definió en presencia de un puntaje menor o igual a 5 en el QIDS-SR16. La seguridad del tratamiento se valoró de acuerdo con la aparición de eventos adversos graves, la interrupción del tratamiento vinculada con dichos eventos adversos y la aparición de eventos adversos no relacionados con la función sexual.

Se incluyeron 1 296 pacientes residentes en México, China, Taiwán, Arabia Saudita y Emiratos Arabes Unidos, entre otros lugares. Este análisis interino a las 8 semanas incluyó el 88.9% de la muestra. Un total de 562 y 734 pacientes fueron tratados con duloxetina e ISRS, respectivamente. La media de edad de los pacientes al inicio del estudio fue 38 años. El 55.1% era de sexo femenino y el 89.4% manifestó que la función sexual influyó significativamente sobre su calidad de vida. El 22.4% y 26.1% de los pacientes tratados con duloxetina o ISRS, respectivamente, presentaban comorbilidades, principalmente de índole gastrointestinal. En general, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características de sus integrantes. Los ISRS prescritos fueron, en orden decreciente de frecuencia, la paroxetina, el escitalopram, la sertralina y la fluoxetina.

Luego de 8 semanas de estudio, el 71.3% y 64.8% de los pacientes tratados con duloxetina o ISRS, respectivamente, refirieron no haberse olvidado de tomar la medicación en ninguna oportunidad. No se observaron diferencias de cumplimiento terapéutico según la aparición de eventos adversos sexuales. El empleo concomitante de psicofármacos tuvo lugar en el 31.4% y 34.7% de los pacientes tratados con duloxetina o ISRS, respectivamente. Las drogas más utilizadas en estos casos fueron los antipsicóticos, seguidos por los agentes ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. El 28.3% de los pacientes tratados con duloxetina y el 17.9% de los tratados con ISRS recibían psicoterapia. Además, el 2.2% de los pacientes tratados con duloxetina y el 0.8% de los que recibieron ISRS recibían algún tratamiento destinado a mejorar el funcionamiento sexual. No se observaron diferencias en términos de frecuencia de empleo concomitante de otras drogas o psicoterapia según la presencia o ausencia de disfunción sexual.

El resultado de la aplicación de la ASEX por parte de los profesionales permitió apreciar que la frecuencia de eventos adversos sexuales a las 8 semanas de tratamiento con duloxetina o ISRS fue del 23.9% y 26.2%, respectivamente. Dichos porcentajes no difirieron en forma significativa. No obstante, la probabilidad de disfunción sexual fue significativamente mayor ante la administración de ISRS en comparación con la administración de duloxetina ante la consideración de la opinión de los pacientes.

En general, todos los pacientes presentaron una mejoría estadísticamente significativa del cuadro clínico, aunque la administración de duloxetina se asoció con una disminución estadísticamente superior del puntaje del QIDS-SR16. Lo mismo se observó al evaluar el resultado del IID entre los pacientes que presentaban síntomas físicos dolorosos al inicio del estudio. La remisión tuvo lugar en el 53.9% y 40.2% de los pacientes tratados con duloxetina o ISRS, respectivamente. En cuanto a la calidad de vida, los pacientes tratados con duloxetina presentaron una mejoría significativamente superior en comparación con los que recibieron ISRS. Dicha superioridad se estableció mediante el EQ-5D y la SDS. La mejoría de la calidad

de vida estuvo afectada en forma significativa y negativa por la presencia de disfunción sexual.

La aparición de disfunción sexual vinculada con el tratamiento se asoció con determinados factores presentes al inicio del estudio. Dichos factores incluyeron la disfunción sexual asociada con un tratamiento antidepresivo anterior, la consideración del funcionamiento sexual como un aspecto importante por parte del paciente, la práctica religiosa, el sexo femenino, el origen étnico y el índice de masa corporal, entre otros.

La administración de duloxetina o ISRS a pacientes con TDM se asoció con una frecuencia similar de eventos adversos sexuales luego de 8 semanas de tratamiento. No obstante, la duloxetina generó una mejoría significativa del puntaje de la escala CGI-S, del IID y del QIDS-SR16 en comparación con los ISRS. La superioridad de la duloxetina también se apreció al considerar los índices de remisión. Finalmente, la aparición de disfunción sexual disminuyó significativamente la calidad de vida. Si bien se identificaron factores que pueden evaluarse al iniciar el tratamiento y se vinculan significativamente con la disfunción sexual, es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

La disfunción sexual vinculada con el tratamiento afecta significativamente el cumplimiento. Por lo tanto, el hallazgo de una frecuencia significativamente baja de disfunción sexual es destacable. Según los resultados de estudios anteriores, la duloxetina brinda ventajas en comparación con los ISRS en términos de efectividad, calidad de vida y mejoría del puntaje del IID en pacientes con síntomas físicos dolorosos. Dichos síntomas se correlacionan en forma negativa con la respuesta al tratamiento y la calidad de vida. A su vez, tanto la respuesta al tratamiento como la calidad de vida influyen sobre la aparición de disfunción sexual y viceversa. La consideración de los factores asociados con la aparición de efectos adversos sexuales identificados en el presente estudio puede ser de utilidad para conocer el riesgo de disfunción sexual durante el tratamiento. Asimismo, es importante que el profesional evalúe la aparición de disfunción sexual en lugar de aguardar que los pacientes la expresen en forma espontánea.

Existen factores que podrían generar sesgos a la hora de interpretar los resultados. Entre ellos se incluye la frecuencia de actividad sexual, la falta de respuesta al tratamiento debido a la aparición de disfunción sexual y la afectación de la calidad de vida ocasionada por dicha disfunción. De todos modos, la información obtenida resulta útil para guiar a los profesionales a la hora de tomar decisiones vinculadas con el tratamiento de los pacientes con depresión.

De acuerdo con los resultados obtenidos luego de 8 semanas de tratamiento, la frecuencia de eventos adversos sexuales vinculada con la administración de duloxetina es comparable frente a la frecuencia correspondiente al tratamiento con ISRS. No obstante, la duloxetina resultó significativamente más eficaz en comparación con los ISRS. En el futuro se completará el estudio con un total de 6 meses de seguimiento que permitirá apreciar si los resultados obtenidos se mantienen a largo plazo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/125090

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

10 - Importancia del Número Necesario a Tratar o Dañar a la Hora de Tomar Decisiones Terapéuticas

Ketter T, Citrome L, Srivastava S y colaboradores

Acta Psiquiátrica Scandinavica 123(3):175-189, Mar 2011

El tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar (TBP) puede llevarse a cabo mediante el empleo de numerosas drogas aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA). Dichas drogas incluyen principalmente estabilizadores del estado de ánimo (EEA) y antipsicóticos atípicos (AA). Cada fármaco cuenta con indicaciones específicas según la fase de la enfermedad. La mayoría de las opciones aprobadas consisten en monoterapias, aunque también se cuenta con aprobación para la combinación de drogas. De todos modos, aún es necesario contar con estrategias alternativas para el tratamiento de los pacientes con TBP, que sean bien toleradas y efectivas.

Los beneficios de cada tratamiento deben ser evaluados sin omitir su tolerabilidad, ya que ésta es fundamental a la hora de elegir el esquema a administrar. De hecho, todos los fármacos aprobados para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar tienen algún efecto adverso grave. A esto se suma el riesgo de suicidio que se advierte en el prospecto de las drogas empleadas en pacientes depresivos unipolares o bipolares. De todos modos, dichos efectos adversos graves no son frecuentes. En cambio, los efectos adversos menos graves como el aumento ponderal y la sedación son más frecuentes e influyen sobre el tratamiento. Lo antedicho permite apreciar que la elección de la droga a administrar no es una tarea simple.

La comparación de la eficacia y la tolerabilidad de las diferentes intervenciones puede efectuarse según la información obtenida en la práctica clínica. Los parámetros de importancia al respecto incluyen la respuesta terapéutica, la remisión, la recuperación, las recaídas y las recurrencias. Estos parámetros categóricos permiten calcular el número necesario a tratar (NNT), un parámetro de magnitud de efecto que brinda información sobre la frecuencia de determinada evolución al aplicar dos intervenciones diferentes. El cálculo del NNT permite cuantificar la importancia de un resultado en términos clínicos. En cambio, la consideración aislada del valor de *p* no es de utilidad para la toma de decisiones clínicas. Otra cuestión importante a la hora de elegir la medicación a administrar es su tolerabilidad, que puede expresarse como número necesario para dañar (NND) con el fin de valorar su importancia clínica. De acuerdo con lo antedicho, la probabilidad de beneficio o daño ante la administración de un determinado tratamiento puede evaluarse de acuerdo con el equilibrio entre el NNT y el NND correspondiente. Además, es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes en términos de resultados terapéuticos deseados.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar las opciones disponibles para el tratamiento farmacológico agudo y a largo plazo de los pacientes bipolares en términos de NNT y NND.

Se seleccionaron estudios controlados y aleatorizados sobre la eficacia o efectividad del tratamiento de los pacientes con TBP incluidos en la base de datos PubMed y citados en las referencias bibliográficas de artículos y libros de interés. Los estudios debían incluir la evaluación de drogas aprobadas por la FDA y de estrategias psicoterapéuticas empleadas para el tratamiento de los pacientes que cursan episodios agudos depresivos, maníacos o mixtos y para la terapia de mantenimiento. Se incluyeron estudios realizados en pacientes con TBP tipo I o II. Se excluyeron estudios con un número de individuos menor de 50 en la rama de tratamiento activo. El análisis final individual y conjunto se llevó a cabo en un total de 35 estudios.

La variable de eficacia considerada fue la comparación del NNT entre el tratamiento de interés y un grupo de referencia, en términos de respuesta aguda de los episodios maníacos, mixtos o depresivos y de prevención de recaídas y recurrencias y mantenimiento de la eutimia. La variable de tolerabilidad fue la comparación del NND entre ambas intervenciones en términos de efectos adversos clínicamente significativos y frecuentes. Ambos parámetros permiten apreciar la magnitud de efecto. Su valor indica la cantidad de pacientes que se deben tratar con una droga en comparación con otra para lograr una diferencia respecto de una variable de interés.

Un valor bajo de NNT es indicador de beneficios para la intervención de interés. Por ejemplo, un NNT igual a 2 indica una magnitud de efecto elevada, ya que con sólo tratar a dos pacientes podrá apreciarse la diferencia entre ambas drogas y, en consecuencia, el beneficio de una de ellas. En cambio, si el NNT es 20, la importancia clínica del resultado será baja.

El NND refleja la seguridad y tolerabilidad de un tratamiento. Un valor elevado, preferiblemente de dos dígitos, se traduce en beneficios ante la administración de una determinada droga. Es decir, una opción terapéutica atractiva en comparación con otra se vinculará con un NNT bajo y con un NND elevado.

En general, las drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento de los pacientes con TBP tienen un NNT en comparación con el placebo que oscila entre 3 y 9. La obtención de un NNT mayor o igual a 20 se asocia con una probabilidad baja de beneficios. Otro parámetro de interés es la probabilidad de daño o beneficio (LHH, del inglés *likelihood to be helped or harmed*), es decir la relación entre el riesgo y el beneficio otorgado por un tratamiento calculada al dividir el NND por el NNT. En general, el NNT debe ser menor que el NND, es decir, la probabilidad de ayuda debe ser mayor que la probabilidad de daño asociada con la administración de una determinada droga.

En general, los tratamientos aprobados por la FDA se evaluaron en al menos dos estudios de 3 a 4 semanas de duración. En la mayoría de los casos se evaluaron monoterapias asociadas con un índice de respuesta cercano al 50%. Las drogas empleadas en este caso fueron el litio y el valproato. En cambio, el índice de respuesta al placebo fue del 30%, aproximadamente. Dicha diferencia del 20% coincide con un NNT de 5. Debe considerarse que una proporción de la respuesta a las drogas o al placebo se vinculó con la aplicación de intervenciones psicosociales y farmacoterapéuticas adicionales. El índice de respuesta al tratamiento combinado también superó un 20% al índice correspondiente a la monoterapia, lo cual se correspondió con un NNT de 6. En este caso se combinó el litio o el valproato con un antipsicótico atípico como el aripiprazol, la olanzapina, la risperidona o la quetiapina.

El NND puede estimarse para la tolerabilidad en general o para cada efecto adverso por separado. Por ejemplo, la asenapina es un agente aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos o con TBP I que cursan episodios maníacos o mixtos. El NNT asociado con su administración o con la administración de olanzapina en comparación con el placebo fue 8 y 5, respectivamente. Ambas drogas generaron aumento ponderal, con un NND correspondiente de 17 y 7, respectivamente. Es decir, la olanzapina fue más eficaz pero generó un nivel mayor de aumento ponderal que la asenapina. Los NNT y NND correspondientes a la comparación entre las drogas fueron 11 y 11, respectivamente. Es decir que ambas drogas se asociaron con la misma probabilidad de generar respuesta al tratamiento o aumento ponderal. Puede concluirse entonces que la ventaja de eficacia asociada con la administración de olanzapina se equilibró debido a la desventaja en términos de

tolerabilidad. Lo antedicho pone de manifiesto la importancia de considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento. Si el paciente presenta un cuadro maniaco grave y no tiene un riesgo metabólico elevado, la olanzapina puede ser una buena opción. De lo contrario, la consideración de la asenapina es razonable.

En casos de manía aguda, la monoterapia con la mayoría de las drogas aprobadas se asocia con un efecto antimaniaco comparable al efecto sedativo, es decir, con un NTT comparable al NND. No obstante, el litio tiene un NTT más bajo en comparación con el NND correspondiente a la sedación que ocasiona. Es decir que la posibilidad de respuesta es mayor en comparación con la posibilidad de sedación. La importancia de la sedación dependerá del estado clínico de los pacientes y de su capacidad para tolerarla. Por lo tanto, la evaluación del riesgo y el beneficio asociado con la administración de cada droga debe incluir la consideración del contexto y de las características individuales de cada paciente.

Los tratamientos aprobados por la FDA para casos de depresión bipolar aguda incluyen la combinación de olanzapina y fluoxetina y la monoterapia con quetiapina. Ambas se asocian con un NTT menor de 10. Para el tratamiento combinado, el NTT es 4 y el NND correspondiente al aumento ponderal clínicamente significativo es 6. Es decir, la probabilidad de respuesta es levemente mayor en comparación con la probabilidad de aumento ponderal clínicamente significativo. Los resultados para la monoterapia con quetiapina son similares ya que el NTT es 6 y el NND correspondiente a la sedación es 5. La lamotrigina no se encuentra aprobada por la FDA para la depresión aguda debido al riesgo de erupción grave. No obstante, su administración se asocia con una probabilidad muy baja de sedación o aumento ponderal en comparación con la administración de placebo. Además, en la mayoría de los casos, la erupción que ocasiona es leve. Su NTT en términos de respuesta es 12. Entonces, la lamotrigina tendría una eficacia subóptima pero brindaría ventajas en términos de tolerabilidad, y la probabilidad de respuesta asociada con su administración es significativamente superior en comparación con la probabilidad de erupciones benignas. A largo plazo, la droga permite retrasar la reaparición de episodios depresivos. Es importante hallar el tratamiento con el mejor equilibrio entre la eficacia y la seguridad y tolerabilidad para cada paciente.

Existen diferentes estrategias aprobadas para la monoterapia o la terapia combinada de mantenimiento de los pacientes bipolares. Las opciones disponibles difieren en términos de perfil de eficacia en caso de manía o depresión. Por ejemplo, la monoterapia con litio u olanzapina se asocia con un NTT inferior al considerar la prevención de la manía en comparación con la prevención de la depresión. En cambio, la quetiapina se asoció con un NTT bajo tanto en casos de manía como de depresión. Se sugiere que esta droga posee una acción estabilizadora equilibrada. Más allá de los beneficios en términos de respuesta al tratamiento, se destaca la importancia de la tolerabilidad. En el caso de los antipsicóticos atípicos, el perfil de tolerabilidad motiva su empleo en ausencia de eficacia o tolerabilidad adecuada ante la administración de estabilizadores del estado de ánimo. Por ejemplo, la lamotrigina y el litio se asocian con una probabilidad mayor de prevención de recaídas y recurrencias en comparación con la probabilidad de aumento ponderal significativo. Esto no se observa ante el empleo de olanzapina, aripiprazol, risperidona y quetiapina.

El NTT y el NND son parámetros que permiten tomar decisiones en forma racional a la hora de aplicar un tratamiento. No obstante, la toma adecuada de decisiones terapéuticas en la práctica clínica incluye la consideración de factores adicionales. Entre ellos se destacan las características

y las preferencias de los pacientes, el diagnóstico y la fase de la enfermedad. En un caso agudo será más importante administrar un tratamiento con un NTT bajo a pesar de un NND también bajo. Es decir, la eficacia será más importante que el riesgo de efectos adversos. Por ejemplo, en pacientes con manía aguda, la elección de la olanzapina tendrá lugar a pesar del riesgo de sedación y de aumento ponderal. En otras instancias como la terapia de mantenimiento, la elección de una droga con un NTT elevado puede tener lugar si éste es inferior al NND. Este es el caso de la terapia de mantenimiento con lamotrigina.

Si el NTT es muy elevado, por ejemplo mayor de 20, debe considerarse la opción de no aplicar ningún tratamiento debido al riesgo de efectos adversos y a otras cuestiones como el costo. Tener en cuenta el NTT y el NND en forma simultánea permitirá apreciar el balance entre el beneficio y el riesgo de una determinada intervención. No obstante, dicho balance dependerá de las características y preferencias del paciente. Recabar información adecuadamente es importante para aplicar un tratamiento en forma personalizada y fundamentada.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que se llevó a cabo sobre la base de la información obtenida en estudios de eficacia efectuados con el fin de lograr la aprobación por parte de la FDA, cuyos resultados no pueden generalizarse a la población general. De todos modos, la información obtenida en dichos estudios en términos de NTT y NND permite orientar la toma de decisiones clínicas siempre que se consideren las características de los pacientes y del contexto terapéutico. Además, existen estudios adicionales que brindan información complementaria al respecto, tales como el *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) y el *Lithium Treatment Moderate dose Use Study* (LiTMUS). En la presente revisión, el NTT se discutió en términos de respuesta y el NND en términos de sedación o aumento ponderal. Entre otros parámetros de interés se incluyen la remisión, la recuperación y la aparición de síntomas extrapiramidales o de acatisia. Su consideración también es necesaria a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/125805

11 - Superioridad de la Olanzapina para Disminuir la Hostilidad en Pacientes Psicóticos

Volavka J, Czobor P, Fleischhacker W y colaboradores

Journal of Clinical Psychiatry 72(7):955-961, Jul 2011

El riesgo de agresividad aumenta en presencia de esquizofrenia. Dicho síntoma es motivo frecuente de internación, representa una carga para el cuidador y el personal de salud y contribuye a la estigmatización de los enfermos mentales. La conducta agresiva estaría precedida por un aumento de la hostilidad, que a su vez favorece el incumplimiento terapéutico. De acuerdo con la información disponible, la clozapina tiene un efecto antiagresivo superior en comparación con la olanzapina. A su vez, la olanzapina resultó superior en comparación con el haloperidol. Desafortunadamente, no se cuenta con información suficiente sobre el tratamiento de la hostilidad en pacientes que cursan un primer episodio de esquizofrenia.

El objetivo del presente estudio fue comparar el efecto de diferentes antipsicóticos sobre la hostilidad. La información se obtuvo del *European First Episode Schizophrenia Trial*

(EUFEST). El análisis llevado a cabo tuvo como fin evaluar si los antipsicóticos difieren en cuanto a su efecto sobre la hostilidad y si la olanzapina es superior en comparación con el haloperidol para disminuir dicho síntoma.

El EUFEST fue abierto y aleatorizado y se llevó a cabo en 498 pacientes de 18 a 40 años que cursaban un primer episodio de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme. El estudio incluyó la comparación de los resultados terapéuticos asociados con el empleo de haloperidol, amisulpirida, olanzapina, quetiapina y ziprasidona. El criterio principal de valoración fue la interrupción del tratamiento, sin importar el motivo. En segundo lugar se consideró el resultado obtenido en escalas como la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), la *Clinical Global Impressions* y la *Global Assessment of Functioning*, entre otras. Las evaluaciones se llevaron a cabo luego de 1, 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento.

En comparación con el haloperidol, el tratamiento con los antipsicóticos atípicos se asoció con un riesgo menor de interrupción. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de mejoría del puntaje en la PANSS luego de 12 meses de seguimiento. No obstante, los tratamientos difirieron significativamente al evaluar el resultado de las escalas *Clinical Global Impressions* y *Global Assessment of Functioning*. En el presente estudio se analizó el resultado correspondiente al ítem de hostilidad de la PANSS (se califica desde 1 = no hostilidad a 7 = hostilidad máxima). Para este análisis sólo se incluyeron pacientes con un puntaje inicial mayor o igual a 2 en dicho ítem.

Fueron incluidos 302 pacientes con un puntaje de 2 o más en hostilidad. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de características sociodemográficas y clínicas. El análisis primario del puntaje del ítem de hostilidad arrojó diferencias entre las drogas. Tanto el tiempo de tratamiento como la disposición de los pacientes influyeron sobre los resultados. Además, se verificó una interacción entre estas dos últimas variables. Al inicio del tratamiento no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al puntaje del ítem de hostilidad. Luego de 1 y 3 meses, la olanzapina resultó superior en términos de disminución del nivel de hostilidad en comparación con el haloperidol, la quetiapina y la amisulpirida. A los 6 meses de seguimiento, la superioridad de la olanzapina no fue significativa al corregir el análisis mediante comparaciones múltiples. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos a los 9 y 12 meses de estudio. El cambio total del nivel de hostilidad al considerar todo el período de seguimiento fue significativamente superior ante la administración de olanzapina en comparación con la administración de haloperidol o amisulpirida. No obstante, la realización de comparaciones múltiples arrojó una diferencia no significativa entre la olanzapina y el resto de los fármacos.

Con el fin de evaluar si el efecto del tratamiento sobre la hostilidad era específico y no dependía de la mejoría de los síntomas positivos se llevó a cabo un análisis secundario. La consideración del puntaje de la PANSS correspondiente a los síntomas positivos como covariable permitió apreciar una diferencia significativa entre los tratamientos y un efecto significativo asociado con los síntomas positivos. Asimismo, se observó una interacción significativa entre la disposición de los pacientes y los tratamientos. La realización de un análisis *post hoc* indicó la superioridad de la olanzapina en comparación con el haloperidol y la quetiapina tanto en el mes 1 como en el mes 3 de evaluación, aunque en el caso de la quetiapina, la diferencia no fue significativa al efectuar comparaciones múltiples. También se apreció que el efecto significativo de la disposición de los pacientes se vinculó con una mejoría significativa de la hostilidad entre aquellos que completaron

el estudio en comparación con los que no lo hicieron debido a la falta de eficacia. Concretamente, la mejoría del nivel de hostilidad fue 1.68, 1.25, 1.45 y 1.59 para los pacientes que completaron el estudio o lo abandonaron debido a la falta de eficacia, la presencia de eventos adversos o la falta de cumplimiento, respectivamente. La realización de un análisis de sensibilidad no modificó los resultados obtenidos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento con los antipsicóticos evaluados tuvo un efecto positivo sobre la hostilidad, independientemente del efecto sobre otros síntomas. No obstante, la olanzapina fue superior durante los primeros 3 meses de tratamiento. En coincidencia con lo esperado, las drogas difirieron en términos de mejoría del nivel de hostilidad. En este sentido, la olanzapina fue superior frente al haloperidol. La eficacia de la ziprasidona no difirió significativamente en comparación con la eficacia del resto de las drogas pero fue inferior en comparación con la olanzapina y superior frente a otros agentes. Este hallazgo no concuerda con lo informado en otros estudios.

Debe considerarse que si bien sólo se observaron diferencias entre las drogas a los tres meses de tratamiento, la disminución posterior del nivel de hostilidad podría haber impedido la evaluación adecuada del efecto relativo de cada agente. Además, el inicio rápido de acción observado ante la administración de olanzapina es un hallazgo importante para la práctica clínica. La asociación significativa entre la hostilidad y otros síntomas positivos fue notoria pero no modificó los resultados del análisis principal. Es decir, los resultados del análisis principal fueron coherentes con los resultados del análisis de sensibilidad.

Los resultados obtenidos coincidieron parcialmente con lo informado en otros estudios, aunque existen cuestiones metodológicas que limitan dicha comparación. Por ejemplo, en el estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) no se evaluaron pacientes que cursaban un primer episodio de esquizofrenia. Asimismo, en otro metanálisis se evaluaron los antipsicóticos atípicos en conjunto y no se consideró el efecto de cada droga por separado. Este abordaje no es adecuado si se tiene en cuenta que tanto los antipsicóticos típicos como los agentes atípicos son un grupo heterogéneo de drogas.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que el EUFEST no fue diseñado con el fin de evaluar la hostilidad y, en consecuencia, los pacientes incluidos no tenían un nivel elevado de hostilidad al inicio del estudio. No se contó con correlatos conductuales de la hostilidad. En cambio, el síntoma sólo se valoró mediante un ítem de la PANSS. Tampoco se valoró el motivo de la hostilidad. Esto es importante ya que la etiología de dicho síntoma en caso de esquizofrenia es heterogénea.

La olanzapina sería superior en comparación con otros antipsicóticos para disminuir el nivel de hostilidad en pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo que presentan un primer episodio de la enfermedad. Dicha superioridad tendría lugar especialmente durante las primeras etapas del tratamiento. Es en ese momento cuando el control sintomático es más dificultoso.

12 - La Atomoxetina Mejora los Síntomas de Trastorno Oposicionista Desafiante en Pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Dittman R, Schacht A, Wehmeier P

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology
21(2):97-110, 2011

La comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y otras entidades psiquiátricas es frecuente. La entidad comórbida más habitual es el trastorno oposicionista desafiante (TOD), cuadro que afecta hasta al 60% de los niños con TDAH. El TOD se caracteriza por la presencia de un comportamiento negativista, hostil y desafiante que afecta el funcionamiento del paciente. Su presencia se asocia con un agravamiento de los síntomas y de la disfunción asociados con el TDAH. En consecuencia, el pronóstico y la gravedad del cuadro clínico se ven afectados. El trastorno disocial (TD) es una entidad más grave que el TOD. Según los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), la presencia de TD excluye el diagnóstico de TOD. En cambio, en la décima Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), el TOD se considera un trastorno disocial.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con TDAH incluye el empleo de psicoestimulantes, cuya administración también mejoraría el oposicionismo sin importar la presencia de TOD o CD. El metilfenidato también sería eficaz en pacientes con TDAH en comorbilidad con TOD. Según Connor y colaboradores, el efecto de los psicoestimulantes sobre la agresividad y las conductas relacionadas tiene una magnitud similar en comparación con el efecto sobre los síntomas de TDAH. La atomoxetina es un agente no estimulante que inhibe la recaptación de noradrenalina a nivel central. La información acerca de su efecto en pacientes con TDAH en comorbilidad con TOD/CD es limitada y heterogénea.

La atomoxetina se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes con TDAH. La eficacia de la droga para el tratamiento de los síntomas del TOD en niños con TDAH en comorbilidad con TOD/TD se evaluó en dos estudios a doble ciego controlados con placebo. En dichos estudios se empleó la subescala de TOD de la *Swanson, Nolan, and Pelham Rating Scale-Revised* (SNAP-IV). Los resultados obtenidos en uno de los estudios indicaron beneficios pero no permitieron definir si la atomoxetina tiene un efecto específico y duradero sobre los síntomas de TOD. En otro estudio, la atomoxetina mejoró significativamente los síntomas de TDAH y TOD luego de 8 semanas de tratamiento. La información obtenida en análisis *post hoc* arrojó resultados poco concluyentes sobre la utilidad de la atomoxetina en pacientes con TDAH en comorbilidad con TOD. Dada la ausencia de información concluyente, es necesario contar con estudios adicionales sobre la eficacia y la seguridad de la atomoxetina en pacientes con TDAH en comorbilidad con TOD/TD.

El presente estudio fue llevado a cabo con el fin de evaluar la eficacia de la atomoxetina para el tratamiento de los síntomas de TOD en niños y adolescentes con TDAH en comorbilidad con TOD. En segundo lugar se comparó la tolerabilidad de la atomoxetina ante la aplicación de dos esquemas de titulación: 0.5 a 1.2 mg/kg/día y un esquema más progresivo pasando por la dosis de 0.8 mg/kg/día.

El estudio fue aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Participaron pacientes ambulatorios de 6 a 17 años que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH y TOD incluidos en el DSM-IV-TR. No se excluyeron los pacientes que reunían los criterios para el diagnóstico de TD. La validación diagnóstica se llevó a cabo

mediante las escalas *Diagnostic Checklist for Hyperkinetic Disorders* y *Diagnostic Checklist for ODD/CD*, *Diagnostic Checklist for SSV*. Luego de un período de detección sistemática y de reposo farmacológico, los participantes fueron distribuidos para recibir placebo o atomoxetina durante 9 semanas, mediante diferentes esquemas de titulación. Los esquemas consistieron en la administración de 0.5 mg/kg/día por 7 días (titulación rápida) o de 0.5 mg/kg/día por 7 días seguidos de 0.8 mg/kg por 7 días más (titulación lenta). A continuación, en ambos casos, la dosis final fue de 1.2 mg/kg.

El criterio principal de valoración fue el puntaje de la escala SNAP-IV correspondiente al TOD. El puntaje de dicha escala correspondiente al TDAH fue considerado en forma complementaria. En segundo lugar se evaluaron las subescalas de inatención e hiperactividad/impulsividad de la escala SNAP-IV. Dado que no existe una herramienta que incluya los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de TD, los autores crearon la escala *Attention-Deficit and Disruptive Behavior Disorders Instrument* (ADDB-Inv), que fue empleada como parámetro secundario de evaluación. También se incluyó un instrumento que permitió evaluar el curso de tres problemas conductuales considerados de importancia por el investigador, el *Individual Target Behaviors Investigator-scored* (ITB-Inv). Por último, se aplicó la escala *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S) con el fin de evaluar la gravedad del TDAH, del TOD y del cuadro clínico en general.

La seguridad y la tolerabilidad del tratamiento fueron valoradas según la aparición de eventos adversos y de cambios en los signos vitales y el peso corporal. Los eventos adversos fueron clasificados en los siguientes grupos: fatiga o síntomas relacionados, náuseas o síntomas relacionados, afecciones gastrointestinales y trastornos del sueño.

De los 180 participantes que recibieron al menos una dosis de atomoxetina (n = 60 en titulación rápida; n = 61 en titulación lenta; n = 59, placebo) completaron el estudio 129 pacientes (71.7%). En general, la causa más frecuente de interrupción fue la falta de eficacia (15.6%), seguida por la aparición de eventos adversos (5%) y la decisión de los padres o cuidadores de abandonar el tratamiento (5%). La mayoría de los abandonos tuvieron lugar en el grupo placebo. Los grupos no difirieron en términos de características y gravedad inicial de la enfermedad. El subtipo más frecuente de TDAH fue el combinado, seguido por el inatento y, en última instancia, el hiperactivo/impulsivo. Salvo dos pacientes, todos presentaban comorbilidad con TOD o, en menor medida, TD. El puntaje medio de la escala CGI-I indicó que los pacientes estaban notoriamente enfermos. El puntaje medio de la escala SNAP-IV correspondiente al TDAH y al TOD fue 37.3 y 15.5, respectivamente. El 44.4% de los pacientes tenían antecedente de respuesta inadecuada al tratamiento estimulante. El 84.4% de los pacientes era de sexo masculino, la media de edad fue 11 años y el 47.2% recibía escolarización secundaria. El 22.8% vivía sólo con su madre.

El análisis principal de eficacia permitió apreciar la superioridad de la atomoxetina en comparación con el placebo sin importar el esquema de titulación aplicado. Ambos esquemas de titulación permitieron una disminución significativa y de magnitud similar de la gravedad de los síntomas de TOD. Los resultados no se modificaron al analizar el efecto de covariables como la edad, el sexo o el antecedente de tratamiento con estimulantes. El 48.3% y 55.7% de los pacientes que recibieron la titulación rápida y lenta de atomoxetina alcanzaron una mejoría del puntaje correspondiente al TOD de al menos 30%, respectivamente. Dicho porcentaje fue 35.6% en el grupo placebo. Los resultados de la escala SNAP-IV permitieron apreciar que el empleo de atomoxetina resultó significativamente superior en comparación con la administración de placebo para disminuir

la gravedad de los síntomas de TDAH. Esto se verificó sin importar el esquema de titulación aplicado. Más aun, no se hallaron diferencias significativas al respecto entre ambos esquemas. En cuanto a los síntomas de TD, también se observó una mejoría significativa luego de 9 semanas de tratamiento con atomoxetina en comparación con la administración de placebo. En este caso, tampoco se observaron diferencias significativas según el modo de titulación de la atomoxetina. El puntaje de la ADDB-Inv también reflejó la mejoría observada respecto de los síntomas de TDAH, TOD y TD.

Los problemas conductuales de mayor gravedad según la información aportada al inicio del estudio por los padres y cuidadores fueron el blanco terapéutico principal y mejoraron significativamente tras 9 semanas de tratamiento con atomoxetina. El resultado en la escala CGI-S también indicó la superioridad significativa de la atomoxetina en comparación con el placebo sin importar el esquema de titulación aplicado. El análisis de trayectoria demostró que la atomoxetina tuvo un efecto directo y, más frecuentemente, indirecto sobre los síntomas de TOD. En este último caso, el resultado terapéutico estuvo influido por el efecto sobre los síntomas de TDAH. El análisis del resultado de la escala SNAP-IV correspondiente a los síntomas de TOD indicó una interacción significativa entre el antecedente de tratamiento estimulante y el resultado terapéutico. Concretamente, el efecto de la atomoxetina fue mayor entre los pacientes pretratados con psicoestimulantes.

El análisis usando el modelo de Cox reveló que la titulación lenta de la atomoxetina se asoció con una duración significativamente mayor del tratamiento en comparación con la administración de placebo. En cambio, los pacientes que recibieron la titulación rápida no difirieron significativamente de los pacientes que recibieron placebo en términos de duración del tratamiento. Debe tenerse en cuenta que en el análisis directo no se observaron diferencias significativas entre ambas estrategias de titulación en términos de duración del tratamiento.

La fatiga fue el efecto adverso más frecuente durante el tratamiento con atomoxetina, seguida por las náuseas, las cefaleas, los vómitos, el dolor abdominal alto y, en última instancia, la anorexia. La titulación rápida, la titulación lenta y la administración de placebo se asociaron con efectos adversos en el 70%, 57.4% y 30.5% de los pacientes, respectivamente. Los grupos tratados con atomoxetina presentaron una frecuencia significativamente superior de efectos adversos clínicamente relevantes en comparación con la administración de placebo. No se observaron diferencias significativas al respecto según el modo de titulación de la atomoxetina. Mientras que la titulación rápida de atomoxetina generó fatiga, trastornos gastrointestinales y náuseas en forma significativamente más frecuente que el placebo, la titulación lenta sólo difirió significativamente en comparación con el placebo en cuanto a la aparición de náuseas. Se registró un evento adverso grave asociado con el empleo de atomoxetina que consistió en calambres gástricos y dolor abdominal. La interrupción motivada por la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 6.6% de los casos, principalmente en el grupo de pacientes que recibió titulación rápida de atomoxetina y debido a la presencia de náuseas o vómitos. No se halló una interacción significativa entre el pretratamiento con psicoestimulantes y la aparición de eventos adversos.

Los resultados obtenidos permitieron demostrar que la administración de atomoxetina durante 9 semanas resulta significativamente superior en comparación con el placebo para disminuir los síntomas de TOD en pacientes con TDAH. La droga también disminuyó significativamente los síntomas de TDAH en comparación con el placebo. Dichos

hallazgos tuvieron lugar ante la titulación rápida o lenta de la atomoxetina.

Puede sugerirse que el efecto del tratamiento con atomoxetina sobre los síntomas de TOD, CD y TDAH se encuentra interrelacionado. Es necesario contar con información adicional al respecto. El efecto del pretratamiento con estimulantes fue positivo sólo respecto de la mejoría de los síntomas de TOD, aunque este hallazgo debería corroborarse con estudios adicionales.

La administración de atomoxetina también permitió mejorar los problemas conductuales considerados especialmente problemáticos en comparación con la administración de placebo. Dado que dichos trastornos conductuales generalmente se vincularon con el TDAH o el TOD, es posible que la mejoría observada haya reflejado una disminución de los síntomas principales de cada trastorno.

El efecto de la atomoxetina sobre los síntomas de TOD resultó específico, en coincidencia con lo informado en estudios anteriores. No obstante, en un estudio realizado con el fin de evaluar el efecto de la atomoxetina sobre los síntomas de TOD en pacientes con TDAH, los resultados indicaron una mejoría inicial significativa y transitoria. En cambio, en el presente estudio, la mejoría de los síntomas de TOD fue significativa y continua.

La tolerabilidad del tratamiento con atomoxetina observada en el presente estudio fue similar a la informada en otros estudios controlados con placebo. Es posible que la titulación lenta se asocie con un perfil de seguridad superior en comparación con la titulación rápida. Dicha hipótesis concuerda con la frecuencia mayor de eventos adversos clínicamente relevantes durante las primeras semanas de tratamiento asociada con la titulación rápida de la droga en comparación con la titulación lenta. Además, la titulación lenta se asoció con una duración significativamente mayor del tratamiento y con menos casos de abandono debido a la aparición de eventos adversos en comparación con la titulación rápida.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la duración breve y la inclusión de una población de pacientes menos graves en comparación con otros estudios. Finalmente, no fue posible evaluar si la dosis de atomoxetina de 1.2 mg/kg/día, considerada óptima para el tratamiento de los pacientes con TDAH, es igualmente útil en caso de TOD.

La administración de atomoxetina permitió lograr una mejoría significativa de los síntomas de TDAH y de TOD en pacientes que presentaban ambas entidades en comorbilidad. Es posible que la atomoxetina tenga un efecto específico sobre los síntomas de TOD. Dicho efecto duraría al menos 2 meses. Además, la droga mejoraría los síntomas de TD. La titulación lenta de la atomoxetina no brindó beneficios en comparación con la titulación rápida en términos de mejoría del cuadro clínico. En cambio, resultó beneficiosa respecto de la tolerabilidad del tratamiento. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/125272

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 (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Incidencia y Prevalencia de los Trastornos...	• Dra. María Calado Otero. Hospital Meixoeiro de Vigo, Servicio Psiquiatría, 36207, Vigo, España
1	Nuevas Recomendaciones para el...	• Dr. E. Vieta. Neuroscience Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, CIBERSAM- IDIBAPS, 08036, Barcelona, España
2	Aspectos Neuropsiquiátricos de la...	• Dr. R. E. Gur. Departments of Psychiatry, Neurology & Radiology, University of Pennsylvania Medical Center, PA 19104, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
3	Farmacoterapia de los Pacientes con...	• Dr. B. R. Russell. School of Pharmacy, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda
4	Efectos Adversos Metabólicos y Endocrinos...	• Dr. M. De Hert. Centre Catholic University Leuven, 3070, Kortenberg, Bélgica
5	Trastorno Esquizoafectivo: un Desafío...	• Dr. M. Jäger. Department of Psychiatry II, Ulm University, BKH Günzburg, 89312, Günzburg, Alemania
6	Eficacia del Metilfenidato para el...	• Dr. X. Castells. Unit of Clinical Pharmacology, Department of Medical Sciences, School of Medicine, Universitat de Girona, 17071, Girona, España
7	La Compleja Relación entre la Depresión y...	• Dr. M. Varghese. National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), 560029, Bangalore, India
8	Beneficios de la Duloxetina en Ausencia...	• Dr. D. Sagman. Eli Lilly Canada, Toronto, Ontario, Canadá
9	Ventajas de la Duloxetina en Comparación...	• Dr. H. Dueñas. ICR Medical, Eli Lilly de México, 03900, México DF, México
10	Importancia del Número Necesario a...	• Dr. T. A. Ketter. Stanford University School of Medicine, Department of Psychiatry, CA 94305-5723, Stanford, California, EE.UU.
11	Superioridad de la Olanzapina para...	• Dr. J. Volavka. P.O. Box 160663, Big Sky, Montana, EE.UU.
12	La Atomoxetina Mejora los Síntomas...	• Dr. R. Dittmann. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Central Institute of Mental Health Mannheim, University of Heidelberg, J 5, D-68159 Mannheim, Alemania

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	¿Cuáles de las siguientes son drogas de primera línea para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar?	A) Olanzapina. B) Quetiapina. C) Lamotrigina. D) Todas son correctas.
2	¿Qué consecuencias tiene la activación amigdalina anormal en caso de esquizofrenia?	A) Genera la activación anormal de otras regiones cerebrales. B) Interfiere con el procesamiento de la información y con la conducta. C) Puede manifestarse en forma de déficit cognitivo. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál de los siguientes antipsicóticos tiene un perfil más favorable de efectos adversos metabólicos?	A) Olanzapina. B) Clozapina. C) Risperidona. D) Ziprasidona.
4	¿Cuál es el antipsicótico que más aumento ponderal genera en niños y adolescentes?	A) Risperidona. B) Olanzapina. C) Quetiapina. D) Todos generan el mismo nivel de aumento ponderal.
5	Señale la opción correcta sobre los sistemas diagnósticos actuales:	A) Son heterogéneos. B) Incluyen una separación poco clara entre la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo y el trastorno esquizoafectivo. C) Son adecuados para distinguir los síndromes psicológicos correspondientes a cada trastorno. D) A y B son correctas.
6	¿Cuál de los siguientes factores puede disminuir la eficacia del metilfenidato en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)?	A) La administración de formulaciones de liberación inmediata. B) La administración de formulaciones de liberación bifásica. C) La comorbilidad con el trastorno por uso indebido de sustancias. D) Todas son correctas.
7	¿Qué hallazgo puede asociarse con la depresión de inicio tardío?	A) Disminución del volumen de las regiones frontales. B) Aumento del volumen de las regiones temporales. C) Aumento del volumen del cíngulo y el parahipocampo. D) Disminución del volumen del lóbulo parietal superior.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	Las drogas de primera línea para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar incluyen la quetiapina, la olanzapina y la combinación de olanzapina y fluoxetina. La lamotrigina puede emplearse sola o en combinación con litio y la monoterapia con valproato también es una opción.	D
2	Todas son correctas.	La activación amigdalina anormal observada en pacientes con esquizofrenia genera la activación anormal de otras regiones cerebrales. Esto interfiere con el procesamiento de la información y con la conducta y puede manifestarse en forma de déficit cognitivo.	D
3	Ziprasidona	En cuanto al perfil de efectos adversos metabólicos, las drogas más desfavorables son la clozapina y la olanzapina, seguidas por la quetiapina, la risperidona y el sertrínol, el arpiprazol y la amisulprida y, en último lugar, la ziprasidona.	D
4	Olanzapina.	Los resultados obtenidos en niños y adolescentes permiten indicar que la olanzapina es el antipsicótico que más aumento ponderal genera, seguida por la risperidona y la quetiapina.	B
5	A y B son correctas.	Los sistemas diagnósticos actuales son heterogéneos y no incluyen una separación clara entre los síndromes psicopatológicos correspondientes a la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo y el trastorno esquizoafectivo.	D
6	La comorbilidad con el trastorno por uso indebido de sustancias.	La administración de formulaciones de liberación continua disminuyó la eficacia del metilfenidato en adultos con TDAH, al igual que la comorbilidad con el trastorno por uso indebido de sustancias.	C
7	Disminución del volumen de las regiones frontales.	La depresión de inicio tardío se asoció con una disminución del volumen de las regiones frontales y temporales, del cíngulo y el parahipocampo, el putamen y el lóbulo parietal inferior.	A