

# Serie Salud Mental

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

Volumen 13, Número 6, junio 2012

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

## Artículos distinguidos

**A - Extinción Diferencial de los Acontecimientos Vitales en Pacientes Depresivos**  
*Pilar Sierra San Miguel, SIIC..... 4*

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

**1 - Predicción y Prevención de la Esquizofrenia: Logros Alcanzados y Perspectivas Futuras**  
*Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Ruhrmann S  
World Psychiatry 10(3):165-174, Oct 2011..... 10*

**2 - Comparación de la Rentabilidad de los Antipsicóticos Atípicos Formulados en Comprimidos de Disolución Oral frente a los Comprimidos Orales Estándares para el Tratamiento de la Esquizofrenia en los EE.UU.**  
*Ascher-Svanum H, Furiak NM, Culler SD y col.  
Journal of Medical Economics 15(3):531-547, 2012..... 11*

**3 - Desde el Genotipo hasta el Fenotipo: 2 Casos de Degeneración Lobular Frontotemporal Asociada con Trastorno Bipolar Premórbido**  
*Cerami C, Marcone A, Cappa SF y col.  
Journal of Alzheimer's Disease (JAD) 27(4):791-797, 2011..... 13*

**4 - Duloxetina en el Tratamiento del Dolor Crónico Asociado con Fibromialgia y Neuropatía Diabética**  
*Wright A, Luedke KE, Vandenberg C  
Journal of Pain Research (4):1-10, Dic 2010..... 15*

**5 - Adhesión y Persistencia del Tratamiento con Antidepresivos de Marca o Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina Genéricos en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor en el Contexto de la Atención Médica Administrada**  
*Liu X, Chen Y y Faries DE  
ClinicoEconomics and Outcomes Research 3:63-72, 2011..... 17*

**6 - Validación de los Criterios Diagnósticos de Trastorno del Espectro Autista Propuestos para el DSM-5**  
*Frazier TW, Youngstrom EA, Eng C y col.  
Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 51(1):28-40, Ene 2012..... 18*

## Novedades seleccionadas

**7 - La Depresión no Afectaría la Respuesta al Tratamiento con Interferón en Pacientes con Hepatitis**  
*Wackernah RC, Lou M, Park SH  
Clinical Therapeutics 33(10):1400-1405, Oct 2011..... 20*

**8 - Eficacia de la Olanzapina en Términos de Continuidad Terapéutica**  
*Chen J, Ascher-Svanum H, Poole Hoffmann V y col.  
Patient Preference and Adherence 5:547-554, 2011..... 22*

**9 - Importancia del Diagnóstico y el Tratamiento de la Depresión en Caso de Epilepsia**  
*Borges Gonçalves E, Cendes F  
Arquivos de Neuro-Psiquiatria 69(5):775-777, 2011..... 23*

**10 - Los Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina y Serotonina Presentan Adecuada Costoefectividad**  
*Ramírez J, Dueñas H, Galindo R  
Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) 3(3):289-294, 2011..... 24*

**11 - La Información sobre los Efectos de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina durante el Embarazo es Insuficiente**  
*Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL  
Drug Safety 34(11):1027-1048, Nov 2011..... 25*

Más Novedades seleccionadas..... 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
Anestesiología.....	12
Cardiología.....	7, 10
Cirugía.....	A
Dermatología.....	5
Diagnóstico por Imágenes.....	A
Diagnóstico por Laboratorio.....	A
Farmacología.....	1, 4, 6-11
Genética Humana.....	8
Inmunología.....	1
Medicina Familiar.....	A
Medicina Farmacéutica.....	1, 4, 6-12
Medicina Interna.....	A, 7, 10
Neurología.....	2, 10
Pediatría.....	A, 5
Psicofarmacología.....	1, 6-11, 12
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	1, 3, 5-11, 12
Psiquiatría Infantojuvenil.....	A, 5
Reumatología.....	12
Toxicología.....	8



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Salud Mental

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

**Dirección Honoraria**  
Amelia Musacchio de Zan

**Dirección Científica**  
Alberto Monchablón Espinoza

**Coordinación Científica**  
Andrés Zubrzycki

### 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<sup>†</sup>,  
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](http://www.siicsalud.com)



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

### 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 Nazari, Ramón Noguera Hosta, Alberto Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva, Jaime Smolovich, Carol Sonnenreich, Manuel Suárez Richards, Rafael Torres, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik.

### Fuentes Científicas

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

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

## 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 - Extinción Diferencial de los Acontecimientos Vitales en Pacientes Depresivos



Pilar Sierra San Miguel

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Médica Psiquiatra, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Valencia, España

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

#### Abstract

**Background:** Loss constitutes a central aspect of most life events (LE) that lead to depression. We investigate if life events that involve an important loss, have a stronger impact on the genesis of the illness and if the extinction of this type of events takes longer than the rest of the events. **Method:** We used a case-control sample of 50 depressed patients diagnosed with a depressive episode in the six months prior to the interview, 50 healthy controls, and a community sample of 609 women from a psychiatric survey. The Life Events and Difficulties Schedule (LEDS) was applied to all the subjects. A statistical method that segregates life events depending on the existence of important loss events was used. **Results:** In both samples, depressed patients presented a significant increase of severe events 52 weeks prior to the onset of the disorder. The best differentiation between the groups corresponded to longer extinction times. The mean difference of the residual threat in the community sample between life events both with and without loss in depressed patients and controls was significantly higher in the case of life events involving loss. **Conclusions:** The differential extinction method that segregates LE depending on the existence of loss allows a better differentiation between depressed and control patients. Those LE that involve an important loss, will have a stronger impact in the genesis of the disease and a longer time of extinction than the rest of the events.

#### Resumen

**Introducción:** La pérdida constituye un aspecto central de la mayoría de los acontecimientos vitales (AV) que llevan a la depresión. En este trabajo investigamos si aquellos AV que suponen una pérdida importante, generan un mayor impacto en la génesis de la enfermedad y si tienen un mayor tiempo de extinción que el resto de los sucesos. **Método:** Utilizamos una muestra caso-control de 50 pacientes deprimidos que habían sido diagnosticados de un episodio depresivo en los seis meses previos a la entrevista, 50 controles sanos y una muestra comunitaria de 609 mujeres. La Escala de Acontecimientos Vitales y Dificultades (*Life Events and Difficulties Schedule*, LEDS) se aplicó a todos los sujetos. Se utilizó un método estadístico de extinción diferencial que segrega los AV según la existencia de acontecimientos de pérdida importantes. **Resultados:** En ambas muestras, los pacientes depresivos presentaban un incremento significativo de AV graves en las 52 semanas previas al desencadenamiento del trastorno. La mejor diferenciación entre grupos se correspondió con los tiempos de extinción más elevados. La diferencia de medias de la amenaza residual en la muestra comunitaria entre AV con pérdida y sin ella en sujetos depresivos y controles fue significativamente más alta en los AV con pérdida. **Conclusiones:** El método de extinción diferencial que segrega los AV en función de la existencia de pérdida o no, permite una mejor diferenciación entre pacientes depresivos y controles. Aquellos AV que suponen una pérdida importante, generan un mayor impacto en la génesis de la enfermedad, y tienen un mayor tiempo de extinción que el resto de los sucesos.

#### Introducción

La implicación de los acontecimientos vitales (AV) en la génesis de las enfermedades mentales es conocida desde la antigüedad. El riesgo de depresión se incrementa por los AV<sup>1-3</sup> atribuyéndole una gran importancia al estrés que precede inmediatamente a su aparición.

El papel de la pérdida y su relación con la depresión también ha sido objeto de análisis. La pérdida no supone únicamente la pérdida de una persona, sino la de una función determinada,

recursos o una idea deseada, así como decepciones debidas al retorno de problemas aparentemente solucionados. Hechos traumáticos como el fallecimiento de una pareja sentimental, una ruptura matrimonial o accidentes o asaltos, han sido considerados factores de riesgo para la aparición de un trastorno psiquiátrico.<sup>4-6</sup>

Con respecto a las diferencias individuales en la respuesta a la pérdida, los trabajos se han centrado en el duelo infantil, por la importancia de las reacciones en la infancia para explicar las diferencias en las respuestas de los adultos. Destacan dos corrientes, la escuela clásica de pensamiento psicoanalítico que atribuye significación patógena a la pérdida de un progenitor o de amor, pero no relaciona ni el duelo infantil, ni

Participaron en la investigación: L. Livanos, Hospital Universitario i Politécnico La Fe; I. Gaminde, Departamento de Salud del Gobierno Vasco; L. Rojo, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Valencia, España

la tendencia en la infancia de los procesos de duelo de seguir un curso patológico, con los orígenes del duelo patológico en los adultos y de las enfermedades psiquiátricas a las que dé origen, y por la escuela de Klein que defiende que la forma que un lactante tiene de responder a los procesos de duelo y a las fases depresivas, durante el primer año de vida y relacionadas con la lactancia y el destete, determinan cómo responderán a las pérdidas cuando sean adultos.

Según Melges y Bowlby,<sup>7</sup> la desesperanza es el factor clave en la génesis de la depresión, y la pérdida es posiblemente la causa más probable de profunda desesperanza. Los sentimientos de desesperanza pueden generar pensamientos sobre la desesperanza de la propia vida en general. Esta generalización constituye el núcleo central del trastorno depresivo según la teoría de Beck.<sup>8</sup> Según esta teoría, la autoestima del individuo es crucial para favorecer el desarrollo de la desesperanza; esto explica la acción de los factores de vulnerabilidad para favorecer la depresión ante los acontecimientos graves y las dificultades mayores (pérdida de la madre antes de los 11 años, hogar con tres o más hijos menores de 14 años, ausencia de una relación de confidencialidad, especialmente con el marido, y falta de un trabajo a tiempo completo o parcial).

Con los años se ha realizado un esfuerzo para cuantificar los efectos estresantes de los AV. Brown<sup>9</sup> elaboró una entrevista denominada *Life Events and Difficulties Schedule* (LEDS). Es una lista de sucesos que podían ser fechados y que generalmente se seguían de una emoción intensa positiva o negativa. Según Holmes y Rahe<sup>10</sup> los efectos de los AV son aditivos y asignan a cada sujeto una puntuación de estrés total, suma de las puntuaciones de cada AV. La escala de Paykel<sup>11</sup> o la *Review of Life Events* (ROLE),<sup>12</sup> tienen contenidos similares, pero se puntúan según su repercusión cuantitativa.

Varios modelos han evaluado la repercusión de los AV y la variación de su efecto según el tiempo. "El modelo binario" (tradicional) usa la LEDS,<sup>13</sup> pero plantea dificultades para establecer diferencias entre grupos. Surtees e Ingham<sup>14</sup> propusieron en 1980 el *Decay Model*, un modelo aritmético que considera que el efecto estresante de un acontecimiento decae a un ritmo constante con el tiempo, igual para todos los sucesos; los acontecimientos que suceden independientemente, suman su efecto estresante ("modelo sumatorio"); las dificultades a largo plazo ejercen un efecto constante durante el período en el que están presentes y sumatorio entre ellos. Surtees posteriormente propone el "modelo exponencial o logarítmico", introduciendo dos aspectos: considera todos los acontecimientos para calcular el estrés, independientes y posiblemente independientes, y asume que la mayoría de los procesos de la naturaleza gobernados por leyes biológicas se derivan de leyes logarítmicas.<sup>15</sup>

Livianos *et al.*<sup>16</sup> desarrollan un método valorando el descenso con el tiempo, una evaluación cuantitativa del estrés total sufrido y sus variaciones entre grupos. Atribuyen a las dificultades el mismo papel que a los acontecimientos. Introducen una variación para calcular el mejor tiempo para la vida media de extinción, esto es, el tiempo que transcurre hasta que el acontecimiento de mayor gravedad disminuye hasta la mitad en su nivel estresante.

Resumiendo, el método binario de evaluación de los AV fue mejorado por el sumatorio, éste por el aritmético y éste por el logarítmico. Nuestro estudio pretende contribuir al conocimiento de estos métodos, consiguiendo uno que supere a los anteriores cualitativamente y cuantitativamente.

El objetivo es comprobar si calculando diferentes tiempos de extinción para diferentes tipos de AV, se obtiene mejor diferenciación entre pacientes depresivos y controles que con el método de extinción antes citado de Surtees.<sup>14</sup> En concreto, comprobar si los AV que suponen una importante pérdida ( $\leq 2$ ) según la valoración de Brown,<sup>9</sup> tienen mayor impacto en la génesis de la enfermedad.

## Pacientes y método

Utilizamos dos muestras: caso-control y comunitaria.

-*Muestra caso-control*: 38 mujeres (76%) y 12 hombres (24%) deprimidos según criterios DSM-IV,<sup>17</sup> remitidos por psiquiatras desde Urgencias y centros de salud mental y por médicos generales, mediante análisis secuencial. Criterios de exclusión: trastorno depresivo superior a seis meses de evolución, diagnóstico concurrente de abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias u otra enfermedad psiquiátrica incluyendo un trastorno orgánico. Grupo control: 50 sujetos de la población general apareados por sexo, edad, estado civil y clase social con los pacientes deprimidos. Sin enfermedad psiquiátrica en ese momento, ni previamente. Los puntajes en la escala de Goldberg (versión de 60 ítems) fueron inferiores a 11.<sup>18</sup>

-*Muestra comunitaria*: Obtenida en colaboración con el Departamento de Salud del gobierno vasco.<sup>19</sup> La selección se realizó de cada una de las tres provincias vascas para incluir población rural (Tolosa y Ayala) y urbana (Bilbao). Se realizó una selección aleatorizada de las mujeres de 18 a 65 años del censo para cada área estudiada (Censo de Población y Vivienda, 1981). Se entrevistó a 336 mujeres de áreas rurales y 273 del área urbana (total 609).

## Metodología

*Muestra caso-control*. La información sociodemográfica fue edad, sexo, estado civil, número y edad de los hijos, ocupación de la pareja, nivel educativo, características del núcleo familiar. En ambos grupos se consideraron los AV de pérdida (entendida como muerte) o separación de uno o ambos padres en la infancia, antes de la edad de 17 años o posteriormente. Los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Psiquiatras con experiencia realizaron una entrevista clínica abierta para evaluar el estado mental de los sujetos durante los seis meses previos. Los sujetos considerados pacientes psiquiátricos fueron provisionalmente diagnosticados, según criterios del DSM-III-R y se les aplicaron las escalas *Symptom Checklist-90* (SCL-90R), autoadministrada, de 90 ítems que valoran síntomas psiquiátricos y grado de malestar;<sup>20</sup> Escala Hamilton de Depresión (HAM-D) de 21 ítems, heteroaplicada, que ha demostrado alta correlación interobservadores;<sup>21</sup> Escala Hamilton de Ansiedad (HARS), de 14 ítems que valoran cuantitativamente la intensidad de la ansiedad;<sup>22</sup> Entrevista para la Detección de Sucesos y Dificultades (LEDS),<sup>13</sup> que permite la valoración de AV y dificultades, realiza una valoración de la amenaza en el contexto de las circunstancias biográficas del individuo. Esta escala contiene 38 tipos de acontecimientos que pueden ser fechados y que es previsible que en la mayoría de las personas, se sigan de una emoción intensa positiva o negativa. Tras unas preguntas acerca del acontecimiento, el entrevistador determina qué es un suceso. Mide el grado de malestar ocasionado por cada acontecimiento en dos momentos distintos. La amenaza a corto plazo es la implicada en el día en que ocurre el suceso o poco después, y a largo plazo es la provocada al cabo de

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de la muestra caso-control.

	Grupo casos %	Grupo control %
Sexo		
Mujeres	76%	76%
Hombres	24%	24%
Estado civil		
Casado	68%	68%
Soltero	28%	28%
Divorciado/separado	2%	2%
Viudo	2%	2%
Nivel de estudios		
Sin estudios primarios	12.2%	24.3%
EGB	59.2%	27%
Formación profesional	10.2%	5.4%
BUP	4.1%	10.8%
Carrera media	4.1%	16.2%
Carrera superior	8.2%	16.2%
Otros estudios	2%	0%
Nivel laboral		
Trabajo a tiempo completo	55.1%	64.2%
Ama de casa	18.4%	15.3%
Desempleo	10.2%	6.1%
Trabajo por horas	8.2%	4.2%
Trabajo en casa	2%	1.1%
Estudiante	6.1%	9.1%

**Tabla 2.** Características de la muestra comunitaria.

	TOLOSA (población rural)	AYALA (población rural)	BILBAO (población rural)
Muestra inicial	200	200	330
Rechazo de la entrevista	17%	15%	17%
Entrevistas	167	169	273
Edad 18-29	33%	20%	30%
30-49	27%	36%	40%
50-65	40%	44%	30%
Trabajo fuera de casa	20%	14%	41%

**Tabla 3.** Tasa de casos y casos *borderline* en los tres grupos diagnósticos (en un período de 12 meses en las tres poblaciones).

	TOLOSA (población rural) % n	AYALA (población rural) % n	BILBAO (población rural) % n
Casos de depresión	2.4 (4)	10.6 (18)	10.3 (28)
Casos <i>borderline</i> de depresión	3.6 (6)	6.5 (11)	9.9 (27)
Total	6 (10)	17.2 (29)	20.1 (55)

una semana o más. Se excluye deliberadamente cualquier consideración sobre el modo de reacción ante el suceso, lo que evita sesgos.

Finalmente se realizó una reunión entre el investigador que había efectuado la entrevista, quien describía el cuadro clínico y, tras plantearse dudas y comentarios por otros tres psiquiatras del equipo investigador, cada uno de ellos planteaba un diagnóstico. El primer investigador comunicaba su diagnóstico inicial y, si no coincidían, se planteaba una discusión hasta llegar a un acuerdo.

**Muestra comunitaria.** Para medir la depresión se utilizó la versión reducida del *Present State Examination* (PSE) que ha demostrado una alta fiabilidad interobservador<sup>23</sup> y

validez de constructo en la investigación.<sup>13,24</sup> Se diseñó para mujeres valoradas en ambulatorios como "*borderline*". Los entrevistadores fueron entrenados en el uso de su versión reducida por un psiquiatra investigador (Prof T. K. Craig, del Hospital St Thomas de Londres). Todas las entrevistas fueron grabadas y, si existían dudas sobre un trastorno psiquiátrico (incluso *borderline*), la grabación era escuchada de nuevo por un psiquiatra colaborador.

El entrevistador identificó los episodios de estrés y usando preguntas estandarizadas del PSE, recogió detalles sobre síntomas para cualquier episodio de enfermedad afectiva, aunque se hubiera resuelto en la entrevista. En los tres subgrupos de la muestra, se recogió el período previo de 12 meses antes de la entrevista.

Para medir los AV se utilizó también la LEDS.

### Codificación y procesamiento de los datos

Los algoritmos para calcular la extinción de la amenaza sufrieron varias modificaciones para reducir el gran número de códigos a introducir y el tiempo de cálculo. Se realizó un archivo de prueba con datos ficticios que cumplieran criterios ideales para comprobar el método de extinción.

Para el análisis estadístico se utilizó la versión 14 del paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Se realizó un análisis descriptivo de ambos grupos mediante la media y la desviación típica para datos cuantitativos, y se expresaron los cualitativos en forma de porcentaje. Después se compararon los dos grupos mediante un análisis univariado. Si las variables eran cuantitativas se obtuvieron medidas de centralización y dispersión y se estudió el grado de significación estadística mediante la prueba de la *t* de Student para muestras pareadas. Cuando la distribución de la variable cuantitativa tenía anomalías pronunciadas o se vulneraban los supuestos de normalidad, se recurrió a pruebas no paramétricas (prueba de la *U* de Mann-Whitney y *W* de Wilcoxon para datos apareados). La verdadera magnitud de la diferencia entre medias, se estimaba mediante el intervalo de confianza. En variables cualitativas, se obtuvieron las frecuencias y se utilizó la comparación de distribuciones según la prueba de *chi* al cuadrado. La importancia de la relación se presentó mediante los *odds ratio* y su intervalo de confianza (IC) del 95%, que permite en estudios caso-control, estimar el riesgo relativo.

## Resultados

### Muestra caso-control

Consistió en 50 pacientes deprimidos y 50 controles sanos. Las características sociodemográficas se exponen en la Tabla 1. Los pacientes deprimidos obtuvieron una puntuación media en la escala HAM-D de 21.36 (desviación estándar [DE] = 6.22) y los controles de 3.4 (DE = 3.096). Las diferencias fueron estadísticamente significativas al comparar ambos grupos para muestras apareadas ( $t = 14.34$ ;  $gl = 24$ ;  $p < 0.001$ ) (IC 95%: 16.230-21.690). Los pacientes deprimidos obtuvieron una puntuación media en la HARS de 21.5 (DE = 7.068) y los controles de 4.25 (DE = 3.449). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre ambos grupos para muestras apareadas ( $t = 13.27$   $gl = 27$ ;  $p < 0.001$ ) (IC 95%: 14.582-19.918).

### Muestra comunitaria

Inicialmente constaba de 730 mujeres, un 17% rechazaron la entrevista. La muestra final fue de 609 (336 de áreas rurales y 273 del área urbana). Las características sociodemográficas

se exponen en la Tabla 2 y las tasas de depresión mediante el PSE en la Tabla 3.

En cuanto a los AV con pérdida en la muestra caso-control, se detectó un total de 16 casos identificados como trastornos depresivos con un acontecimiento con pérdida  $\leq 2$ , y 2 con 2 acontecimientos de este tipo. En los controles, 5 habían sufrido un acontecimiento con pérdida  $\leq 2$  y dos contaban con 2 acontecimientos. En la muestra comunitaria, en los 68 pacientes con depresión, 26 habían sufrido un acontecimiento con pérdida  $\leq 2$ , cinco habían sufrido 2, un paciente 3 y otro 4. En los controles, 284 no habían sufrido acontecimientos con pérdida, 59 uno, 6 habían sufrido 2 y tres, 3 acontecimientos.

**Modelos de extinción**

Utilizamos la muestra caso-control para poner a prueba el modelo para la elección del mejor tiempo de extinción, y la comunitaria para aplicarlo.

Según los resultados de la extinción conjunta en la muestra comunitaria, el grupo de pacientes depresivos experimentaba un incremento brusco de la amenaza desde la semana 52 hasta la 37, con un aumento más progresivo posteriormente, para alcanzar en la semana 10 el mayor valor (valor de 317.05). En los controles, el incremento fue más gradual, con un ascenso progresivo desde la semana 52 (ver Figura 1).

Seguidamente realizamos el cálculo de la extinción diferencial, para analizar la extinción de los AV segregados según la existencia o no de pérdida. Se encontró un aumento progresivo del valor de  $t$  hasta la semana 13 en los AV sin pérdida. A partir de este momento, disminuye el valor de  $t$  de la diferencia de medias entre controles y pacientes depresivos de forma progresiva.

Para calcular la extinción diferencial en los AV con pérdida, las incógnitas fueron  $y$ : tiempo de extinción en la extinción diferencial,  $z$ : porcentaje del AV con pérdida que no se extingue,  $w$ : semana en la cual se inicia la extinción. Aunque no se exponen por razones de espacio, se elaboraron las tablas y los gráficos correspondientes permutando los valores de “ $z$ ” y “ $w$ ”, y hallando los valores correspondientes de “ $y$ ” (tiempo de extinción en el caso de AV con pérdida). Como norma general, en todas las tablas la mejor diferenciación entre los grupos se corresponde con los tiempos de extinción más elevados.

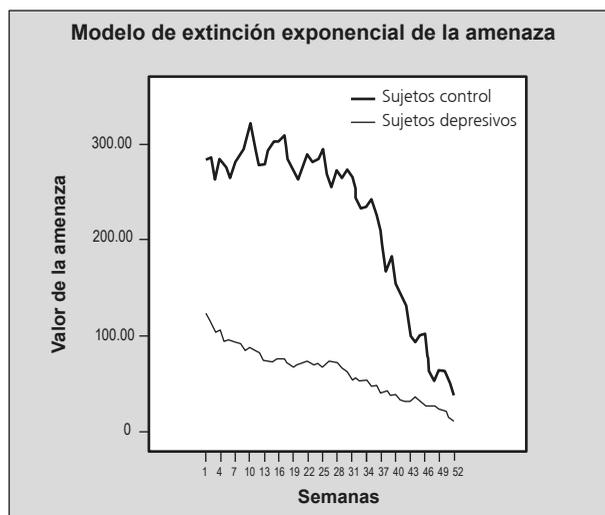
Al calcular la evolución semanal de la amenaza de los AV sin pérdida en la muestra caso-control mediante la diferencial extinción, como se observa en la Figura 2, a partir de la semana 16 se produce un fuerte incremento en los niveles de amenaza residual en los sujetos depresivos sin pérdida en comparación con los controles sin pérdida. En los AV con pérdida, como puede observarse en la Figura 3, en ambas muestras en la amenaza evoluciona prácticamente de forma paralela, con tasas inferiores a lo largo de toda la evolución en el grupo de controles.

En la evolución semanal de la amenaza en los AV sin pérdida en la muestra comunitaria, en la Figura 4 se observa claramente que el grupo de depresivos sin pérdida experimentan incrementos progresivos en los niveles de amenaza, que los separan del grupo de controles a partir de la semana 43.

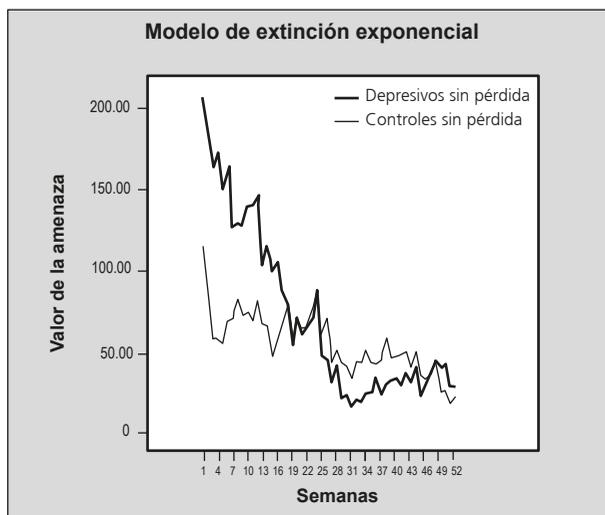
Con respecto a la evolución semanal de la amenaza en los AV con pérdida en la muestra comunitaria, en la Figura 5 se observan los niveles superiores de amenaza a lo largo de la evolución que diferencian ambas muestras.

**Tabla 4.** Estadísticos de grupo entre acontecimientos vitales con pérdida y sin ella en la muestra comunitaria.

	Diagnóstico	n	Media	DE	Error estándar de la media
Acontecimientos vitales sin pérdida	Deprimidos	68	168.9411	314.85247	38.18147
	Sujetos control	352	90.1245	226.70471	12.08340
Acontecimientos vitales con pérdida	Deprimidos	68	255.1468	342.46010	41.52939
	Sujetos control	352	89.1545	230.08735	12.26370
TOTAL	Deprimidos	68	424.0878	506.17476	61.38271
	Sujetos control	352	179.2790	341.51655	18.20289



**Figura 1.** Evolución semanal de la amenaza mediante el modelo de extinción conjunta en ambos grupos diagnósticos.



**Figura 2.** Evolución semanal de la amenaza en la muestra caso-control mediante la extinción diferencial en los acontecimientos vitales sin pérdida.

Después calculamos la diferencia de medias de la amenaza residual en la muestra comunitaria entre AV con pérdida y sin ella. Como se observa en las tablas 4 y 5, la diferencia de medias entre pacientes depresivos y controles es significativamente más alta en los AV con pérdida. En estos, la diferencia de medias es de 165.99 frente a 78.81 en los AV sin pérdida, con una significación estadística  $p = 0.000$  en los primeros y  $p = 0.052$  en los segundos.

Según nuestros resultados, el método de extinción diferencial que segrega los AV en función de la existencia de pérdida o no, permite una mejor diferenciación entre depresivos y controles.

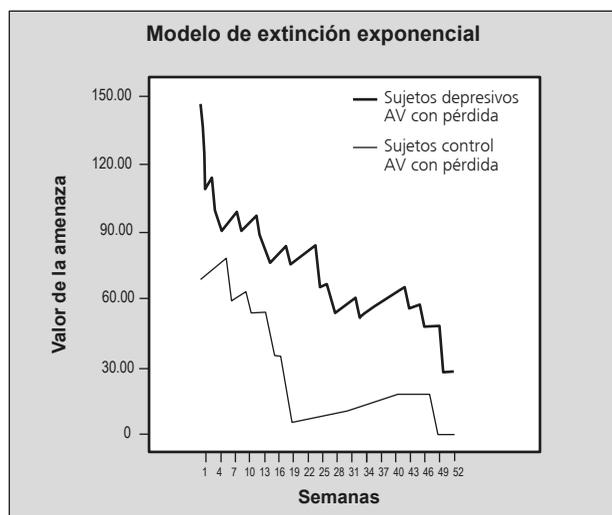


Figura 3. Evolución semanal de la amenaza en la muestra caso-control en ambos grupos mediante la extinción diferencial en los acontecimientos vitales con pérdida.

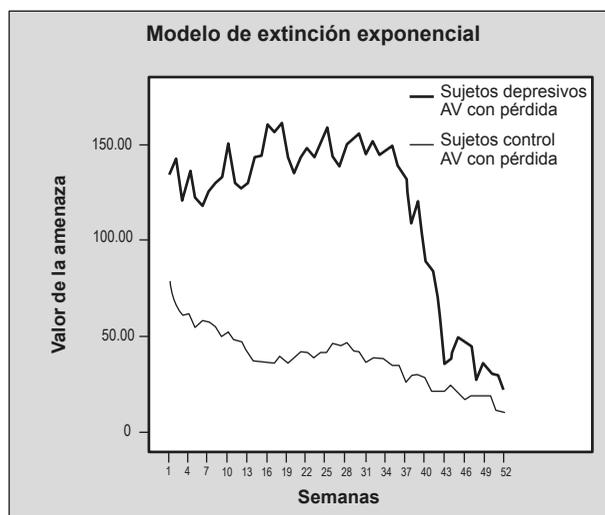


Figura 4. Evolución semanal de la amenaza en la muestra comunitaria mediante la extinción diferencial en los acontecimientos vitales sin pérdida.

**Discusión**

En la investigación de la depresión, el papel de la pérdida ha sido examinado en detalle, puesto que constituye un aspecto central de la mayoría de los AV que generan depresión. Un artículo clave para analizar el papel de la pérdida en los trastornos depresivos es el publicado por Brown,<sup>25</sup> en el que se estudiaban dos grupos. Las mujeres que presentaron depresión en una muestra de la población general en Islington en el norte de Londres y pacientes deprimidas tratadas en el Servicio Nacional de Salud de la misma área. Las experiencias de pérdida que llevaban asociada humillación y “entrapamiento” (una persona puede estar altamente motivada para salir de una determinada situación pero se siente incapaz), fueron importantes como agentes provocadores de depresión en ambas muestras.

En nuestro estudio tratamos de comprobar si los AV que suponen pérdida importante, generan un mayor impacto en la génesis de la enfermedad, con un mayor tiempo de extinción. Usamos el método de Brown que reúne una serie de ventajas. En la medición y definición de los AV excluye cualquier consideración acerca de las reacciones de los sujetos y con la definición detallada de los sucesos y de las personas que se incluyen, hay un control acerca de los que el investigador puede o no incluir. Además facilita el fechado de los acontecimientos.

Utilizamos una muestra de pacientes y una comunitaria extraída de la población general. En la muestra caso-control el número total de sucesos detectados en los pacientes

deprimidos fue menor que en los controles, pero en las 52 semanas previas al trastorno se encontró un mayor número de acontecimientos graves en los pacientes, con una diferencia estadísticamente significativa. En la muestra comunitaria, los AV se asociaron significativamente con la aparición de un cuadro depresivo. Resultados similares se han descrito previamente.<sup>26,27</sup>

Nuestro trabajo coincide con estudios previos en el papel de los AV en la génesis de los cuadros depresivos, pero el estrés no es el único causante de depresión, sino que hace falta la suma de otros factores. Como muestra, las correlaciones entre el estrés y el comienzo de la enfermedad descritas en la mayoría de los estudios, están generalmente por debajo de 0.30 y como máximo explican el 10% de la varianza.<sup>28</sup> En las muestras de gemelos de Kendler, el mejor modelo que predecía el 50% de la varianza en la tendencia a presentar depresión mayor estaba formado por sucesos estresantes, factores genéticos, antecedentes de depresión mayor y neuroticismo.<sup>29</sup>

Nuestro estudio coincide con resultados de publicaciones previas, en que la mayoría de los nuevos casos de depresión son provocados por acontecimientos estresantes particularmente amenazantes, que suponen una pérdida o decepción.<sup>30,31</sup> Es importante enfatizar la relevancia de considerar a los agentes provocadores en términos de amenaza a una función o a una relación en su conjunto.<sup>32</sup>

Basándonos en hallazgos previos,<sup>16</sup> utilizamos un método que permite una forma personalizada de evaluación del estrés de

Tabla 5. Comparación de estadísticos vitales con pérdida o sin ella.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba de la t para la igualdad de medidas						
	F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)	Diferencias de medidas	Error típ. de la diferencia	95 % Intervalo de confianza	
								Inferior	Superior
Av sin pérdida			1.968	80.938	0.052	78.81658	40.04789	-0.86708	158.50024
Av con pérdida			3.833	79.080	0.000	165.99224	43.30229	79.80254	252.18194
TOTAL	17.629	169	4.957	418	0.000	244.80881	49.38740	147.73021	341.88742
			3.824	79.185	0.000	244.80881	64.02485	117.37517	372.242426

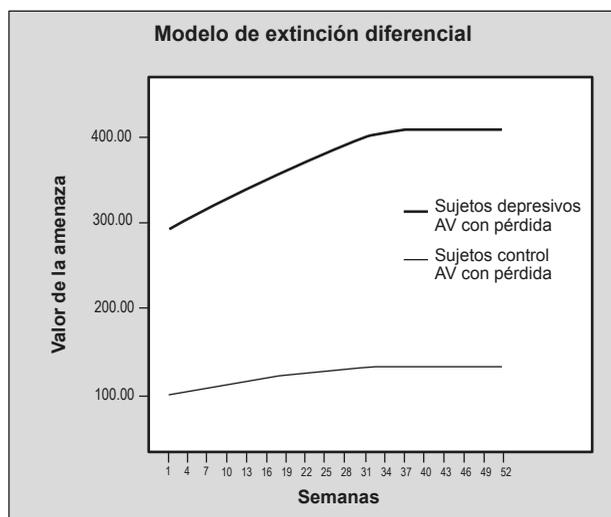


Figura 5. Evolución semanal de la amenaza en la muestra comunitaria mediante la extinción diferencial en los acontecimientos vitales con pérdida.

los acontecimientos considerando el descenso con el tiempo y una evaluación cuantitativa del total de estrés sufrido y sus variaciones entre grupos. Según estos resultados, el período de riesgo previo a la aparición del trastorno es de hasta 7 semanas. Tras conocer el tiempo de máxima discriminación, el método utilizado permite conocer la amenaza residual e investigar cómo evoluciona. Al confluir las adversidades residuales de sucesos que aún no se han extinguido, puede variar la amenaza residual de cada sujeto en cada semana del año previo.

Teniendo en cuenta el tiempo óptimo de extinción mediante el modelo exponencial (10 semanas en nuestro caso para AV sin pérdida), calculamos un valor promedio de la amenaza residual resultando las diferencias entre pacientes depresivos y controles, estadísticamente significativas.

Destaca en los resultados el hallazgo de que la mejor diferenciación entre grupos se corresponde con tiempos de extinción más elevados, lo que confirma que calculando diferentes tiempos de extinción para diferentes tipos de AV, se obtiene mejor diferenciación entre depresivos y controles que con modelos previos.<sup>14</sup> El tiempo de extinción que ofrece una mayor diferenciación entre grupos es el que supone que la extinción se inicia en la semana 13, que no se extingue en el año el 50% del AV y que el tiempo de extinción correspondiente es de 5 semanas. En los AV que no suponen pérdida, el nuevo tiempo de extinción corresponde a 13 semanas.

En nuestro trabajo resultó concluyente que los AV que suponen una importante pérdida presentan una amenaza residual superior al resto de sucesos. La diferencia de medias entre sujetos depresivos y controles fue significativamente más alta en los AV con pérdida. Por tanto, el método de extinción diferencial que segrega los AV en función de la existencia de pérdida o no, permite una mejor diferenciación entre depresivos y controles. Calculando diferentes tiempos de extinción para diferentes tipos de AV, es posible diferenciar mejor los pacientes depresivos de los sujetos control. Aquellos AV que suponen una pérdida importante, son los que generan un mayor impacto en la génesis de la enfermedad, y tienen un mayor tiempo de extinción que el resto de sucesos.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siicisalud.com

## Bibliografía

- Lloyd C. Life events and depressive disorder revisited I. Events as predisposing factors. *Arch Gen Psychiatry* 37:529-35, 1980.
- Paykel ES. Life events, social support and depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 377:50-58, 1994.
- Rojo L, Livianos L, Cervera G, Domínguez A, Reig MJ. The role of stress in the onset of depressive disorders. A controlled study in a Spanish clinical sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37:592-8, 2002.
- Brown GW, Harris TO. *Life events and illness*. Guilford Press, New York; 1989.
- Dohrenwend BP. *Adversity, stress and psychopathology*. Oxford University Press, New York; 1998.
- Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Ann Rev Psychol* 48:191-214, 1997.
- Melges, FT, Bowlby J. Types of hopelessness in psychopathological process. *Arch Gen Psychiatry* 20:690-9, 1969.
- Beck AT, Sethi BB, Turhill R. Childhood bereavement and adult depression. *Arch Gen Psychiatry* 9:295, 1963.
- Brown GW, Harris TO, Peto J. Life events and psychiatric disorders. Part II: nature of causal link. *Psychol Med* 3:159-76, 1973.
- Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scales. *J Psychosom Res* 11:213-8, 1967.
- Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH. Scaling of life events. *Arch Gen Psychiatry* 25:340-7, 1971.
- Hurts MW, Jenkins CD, Rose RM. The assessment of life change stress. A comparative and methodological inquiry. *Psychosomatic Medicine* 40:126-41, 1978.
- Brown GW, Harris TO. *Social Origins of Depression: a study of psychiatric disorder in women*. Tavistock Publications, London; 1978.
- Surtees PG, Ingham JG. Life stress and depressive outcome: Application of a dissipation model to life events. *Soc Psychiatry* 15:21-31, 1980.
- Surtees PG. Adversity and psychiatric disorder: A decay model. In: Harris T, Brown GW. (Eds), *Life Events and Illness*. Guilford Press, NY, 1989. pp 161-195.
- Livianos L, Rojo L, Cervera G, Domínguez A. Temporal evolution of stress in the year prior to the onset of depressive disorders. *J Affect Disord* 53:253-62, 1999.
- APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*. American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994.
- Muñoz PE, Vázquez JL, Rodríguez F, Pastrana E, Varo J. Spanish adaptation of the General Health Questionnaire (G.H.Q.) of D. P. Goldberg (a method for identifying psychiatric cases in the community). *Arch Neurobiol* 42:139-58, 1979.
- Gaminde I, Uria M, Padro D, Querejeta I, Ozamiz A. Depression in three populations in the Basque country-a comparison with Britain. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 28:243-51, 1993.
- Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale. A preliminary report. *Psychopharm Bull* 9:13-27, 1973.
- Hamilton M. A rating scale depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 23:56-62, 1960.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50-5, 1959.
- Cooper JE, Copeland JRM, Brown GW, Harris TO, Gourley AJ. Further studies on interviewer training and inter-rater reliability of the Present State Examination (PSE). *Psychol Med* 7:517-23, 1977.
- Finlay-Jones R, Brown GW, Duncan-Jones P, Harris TO, Murphy E, Prudo R. Depression and anxiety in the community. *Psychol Med* 10:445-54, 1980.
- Brown GW, Moran P. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes I: a community survey. *Br J Psychiatry* 165:447-56, 1994.
- Paykel ES, Myers JK, Dienelns MN, Klerman GL, Lindenthal JJ, Pepper MP. Life events and depression: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 21:753-60, 1969.
- Bidzinska EJ. Stress factors in affective diseases. *Br J Psychiatry* 144:161-7, 1984.
- Dohrenwend BS, Egri G. Recent stressful life events and episodes of schizophrenia. *Schizophr Bull* 7:12-23, 1981.
- Kendler KS, Neale MC, Kessler R.C., Heath AC, Eaves LJ. Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry* 49:109-16, 1992.
- Brown GW, Prudo R. Psychiatric disorder in a rural and urban population: aetiology of depression. *Psychol Med* 11:581-99, 1981.
- Bowlby J. La pérdida afectiva: Tristeza y depresión. Paidós. Barcelona; 1983.
- Oatley K, Bolton W. A social theory of depression in reaction to life events. *Psychol Rev* 92:372-88, 1985.

# Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Predicción y Prevención de la Esquizofrenia: Logros Alcanzados y Perspectivas Futuras

Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Ruhrmann S

University of Cologne, Cologne, Alemania; University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry, Bern, Suiza

[Prediction and Prevention of Schizophrenia: What has been Achieved and Where to go Next?]

World Psychiatry 10(3):165-174, Oct 2011

*El tratamiento de la esquizofrenia mejoró durante las últimas décadas; no obstante, existe una proporción significativa de pacientes que sigue un curso desfavorable, que coincide con la concepción de la enfermedad como una de las causas principales de discapacidad.*

A la concepción de la esquizofrenia como una de las causas principales de discapacidad se suman los costos directos e indirectos de la enfermedad y la carga que genera tanto a los pacientes como a sus familias. La esquizofrenia se concibe, cada vez, más como una enfermedad compleja, de herencia poligénica, cuya fisiopatología se encuentra influida por la interacción gen-entorno. En la actualidad se intenta caracterizar la predisposición poligénica y su efecto sobre el fenotipo de los pacientes. Gracias a las investigaciones llevadas a cabo mediante diferentes métodos se pudieron identificar indicadores de riesgo de esquizofrenia, aunque dichos hallazgos no resultan suficientes para crear y aplicar estrategias selectivas de prevención a individuos en riesgo. Por ejemplo, en el *North American Prodrome Longitudinal Study* se evaluaron los factores neuropsicológicos de riesgo, en tanto que en otros estudios se analizaron los factores ambientales de riesgo. De todos modos, cada uno de los factores identificados de riesgo tuvo un efecto leve. Lo antedicho permite indicar que los factores conocidos de riesgo, solos o en conjunto, no resultan útiles para crear estrategias de prevención.

Como resultado del trabajo de diferentes centros de reconocimiento y prevención temprana de la esquizofrenia surgió una nueva perspectiva. Por ejemplo, la investigación retrospectiva de los primeros estadios de las psicosis permitió apreciar que la alteración del desarrollo cerebral puede generar síntomas de riesgo temprano y ultra elevado. Además, en estudios efectuados en pacientes que cursan un primer episodio psicótico se observó que el inicio de la enfermedad es precedido por un pródromo que generalmente tiene una duración promedio de 5 a 6 años. Asimismo, el inicio del tratamiento en casos de esquizofrenia se demora un año aproximadamente, lo que se denomina período de "duración de la psicosis no tratada". Este período se correlaciona con la remisión inadecuada de los síntomas, la necesidad de tratamientos más prolongados, el aumento del riesgo

de recaídas, depresión y suicidio, la falta de cumplimiento terapéutico y el abuso de drogas, entre otros factores. Lo anterior permite apreciar la importancia del tratamiento temprano del primer episodio psicótico y de la prevención de la psicosis.

#### Predicción de esquizofrenia según los criterios sintomáticos básicos

Los resultados de los estudios *Age-Beginning-Course* (ABC) y *Cologne Early Recognition* (CER) sobre los estadios anteriores al primer episodio psicótico permitieron apreciar que los síntomas más tempranos y frecuentes son inespecíficos. Además, se observaron trastornos cognitivos caracterizados por alteraciones del pensamiento, del discurso y de la percepción. Dichos síntomas, denominados "básicos", fueron frecuentes, muy específicos, tuvieron un valor predictivo positivo elevado y fueron incluidos en la *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*. Luego, se crearon otras versiones de dicha escala denominadas *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version* (SPI-A) y *Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version* (SPI-CY).

El estudio CER fue realizado en 385 pacientes que aparentemente cursaban el pródromo de esquizofrenia y fueron evaluados durante  $9.6 \pm 7.6$  años. Una vez finalizado dicho período, el 30% de los pacientes no presentó esquizofrenia. La presencia de al menos un síntoma básico fue adecuada para predecir la transición hacia la esquizofrenia en el 78.1% de los casos. Los autores crearon dos criterios sintomáticos básicos destinados a la definición del riesgo de psicosis. El primer factor se correspondió con los síntomas básicos cognitivos-perceptivos (COPER), en tanto que el segundo factor se asoció con los trastornos cognitivos (COGDIS). Ambos factores tuvieron características en común y se asociaron con un índice de transición hacia la esquizofrenia durante un período de 10 años del 65% y 79%, respectivamente. En la mayoría de los casos, esta transición tuvo lugar durante los primeros 3 años de seguimiento. Los resultados del estudio CER fueron confirmados en un segundo estudio y suscitaron la consideración de los síntomas básicos predictivos como criterios para la evaluación del riesgo de psicosis. Por ejemplo, en la *German Research Network on Schizophrenia* se combinaron dichos síntomas con un criterio de deterioro funcional y riesgo biológico con el fin de definir el riesgo temprano de psicosis.

#### Predicción de esquizofrenia mediante los criterios de riesgo ultra elevado

La fase prodrómica de la esquizofrenia puede asociarse con síntomas que predicen el primer episodio psicótico. Estos signos de alarma se consideran criterios de riesgo ultra elevado y generalmente incluyen síntomas positivos atenuados, síntomas psicóticos intermitentes limitados o la combinación de uno o más factores de riesgo con deterioro funcional reciente. La evaluación de los criterios de riesgo ultra elevado puede llevarse a cabo mediante la escala *Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*. Una vez definidos los criterios de riesgo ultra elevado se crearon las escalas



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

*Structured Interview for Prodromal Syndromes*, la *Scale for Prodromal Syndromes* y la *Criteria of Prodromal Syndromes*.

Tanto el programa *Hillside Recognition and Prevention* (RAP) como el estudio *Basel Früherkennung von Psychosen* (FEPSY) se llevaron a cabo con el objetivo de aplicar diferentes estrategias para la evaluación del riesgo ultra elevado y la detección temprana del primer episodio psicótico. De acuerdo con los resultados disponibles, la aplicación de los criterios de riesgo ultra elevado se asocia con un índice anual de transición hacia el primer episodio psicótico del 13% al 50%. Finalmente, en la *German Research Network on Schizophrenia*, la combinación de los criterios de riesgo ultra elevado y de los síntomas básicos se empleó para definir el estado de riesgo de psicosis tardío. En este caso se sugirió una secuencia de progresión que comenzó con los síntomas prodrómicos inespecíficos, siguió con los síntomas predictivos básicos, los síntomas positivos atenuados y los síntomas psicóticos intermitentes limitados para finalizar en psicosis manifiesta.

### Prevención de la esquizofrenia mediante una estrategia diferenciada

Las estrategias de prevención pueden aplicarse a la población sana o de riesgo, lo cual se denomina prevención universal o selectiva, respectivamente. En cambio, la prevención indicada se aplica en presencia de síntomas básicos y de riesgo ultra elevado. Este último caso tiene lugar en pacientes que presentan deterioro clínico y psicosocial durante la fase prodrómica. Lo mismo se observa ante los estados de riesgo de psicosis temprano y tardío, donde la prevención indicada tiene como objetivo la mejoría de los síntomas prodrómicos, la evitación o el retraso de la discapacidad psicosocial y la prevención o atenuación de la psicosis. La posibilidad de alcanzar los tres objetivos mencionados fue evaluada mediante diferentes estudios. Según lo informado, los pacientes que presentan un estado temprano de riesgo de psicosis deberían ser abordados mediante estrategias psicológicas, generalmente asociadas con un nivel adecuado de tolerabilidad y aceptación. Una vez que aparece el primer síntoma psicótico atenuado o transitorio será adecuado administrar un antipsicótico con un buen perfil de tolerabilidad. Esta estrategia de prevención diferencial se aplica con una frecuencia creciente en diferentes centros de detección temprana. Finalmente, se llevó a cabo un estudio sobre la utilidad de los antidepresivos en pacientes con síntomas positivos atenuados que, por cuestiones metodológicas, no arrojó conclusiones definitivas.

### Directivas futuras

Los hallazgos obtenidos hasta el momento sobre la predicción y la prevención de la psicosis son destacables. No obstante, es necesario contar con investigaciones adicionales al respecto. La presencia de síntomas básicos y de riesgo ultra elevado es indicadora de progresión fisiopatológica y la aplicación de estrategias preventivas en este estadio puede resultar tardía dada la complejidad y el curso a largo plazo de la enfermedad. En cambio, es posible lograr mejores resultados si se aplican estrategias preventivas selectivas y universales. Sería útil crear estrategias preventivas adicionales que incluyan la consideración de factores biológicos de riesgo. También se destaca la utilidad de individualizar aun más la estimación del riesgo, incluir estados subpsicóticos en los sistemas diagnósticos y aplicar estrategias de prevención vinculadas con la etiología de la enfermedad.

Los autores consideran que el primer objetivo a alcanzar debe ser la realización de estudios que incluyan períodos prolongados de seguimiento. De este modo podrá asegurarse el estudio de la fase prodrómica completa y la clasificación correcta de los pacientes que evolucionan hacia la psicosis. Además, puede resultar adecuada la inclusión de

biomarcadores de enfermedad vinculados con la morfología cerebral y el desempeño cognitivo. La clasificación del riesgo es otro tema evaluado de interés en el estudio *European Prediction of Psychosis*. En este caso se creó un modelo que permitió definir cuatro niveles de riesgo creciente y caracterizar los individuos para realizar estudios de prevención.

En la actualidad se discute la inclusión de un síndrome de riesgo de psicosis en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) con el fin de mejorar la prevención. Si bien la inclusión de este cuadro puede asociarse con un índice elevado de falsos positivos, los individuos que cumplen los criterios de riesgo de psicosis presentan múltiples trastornos mentales y funcionales que merecen atención. Los autores sugieren que el síndrome debería incluirse en el DSM como enfermedad independiente, lo cual disminuirá el nivel de estigmatización debido a la vinculación directa del cuadro clínico con una determinada enfermedad. En cuanto a la aplicación de estrategias preventivas orientadas a la etiología de las enfermedades se destaca el concepto de neuroprotección. De acuerdo con los resultados obtenidos en diferentes estudios, los compuestos neuroprotectores, como los ácidos grasos omega-3, la glicina y el litio, en dosis bajas, pueden resultar beneficiosos con fines preventivos.

### Conclusión

La aplicación de estrategias de predicción y prevención en casos de esquizofrenia se asoció con resultados promisorios. Esto permite suponer que en el futuro será posible aplicar estrategias preventivas específicas y selectivas adaptadas al nivel de riesgo de cada individuo y a los factores neurobiológicos y psicosociales en juego. Es necesario contar con estudios que permitan obtener información adicional al respecto.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127240](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127240)

## 2 - Comparación de la Rentabilidad de los Antipsicóticos Atípicos Formulados en Comprimidos de Disolución Oral frente a los Comprimidos Orales Estándares para el Tratamiento de la Esquizofrenia en los EE.UU.

Ascher-Svanum H, Furiak NM, Culler SD y colaboradores

Eli Lilly, Indianápolis; Emory University, Atlanta; EE.UU.

*[Cost-Effectiveness of Several Atypical Antipsychotics in Orally Disintegrating Tablets Compared with Standard Oral Tablets in the Treatment of Schizophrenia in the United States]*

*Journal of Medical Economics* 15(3):531-547, 2012

*La disponibilidad de formulaciones nuevas de antipsicóticos, como los comprimidos de desintegración oral, puede favorecer la adhesión al tratamiento y mejorar la evolución de los pacientes esquizofrénicos.*

La falta de cumplimiento terapéutico es frecuente entre los pacientes esquizofrénicos y predispone a la aparición de recaídas y a la internación, con el consiguiente aumento del costo de la enfermedad. La eficacia y la tolerabilidad de las drogas son importantes en términos de cumplimiento terapéutico, aunque existen otros factores que influyen. La disponibilidad de formulaciones nuevas, como los comprimidos de desintegración oral (CDO) puede favorecer la adhesión al tratamiento y mejorar la evolución de los pacientes. En la actualidad se cuenta con clozapina, olanzapina, risperidona

aripiprazol en CDO. Estos comprimidos se desintegran en segundos al contactarse con la saliva y resultan bioequivalentes frente a los comprimidos orales estándares (COE) de dosis similar.

Hasta el momento no se cuenta con estudios sobre la rentabilidad de los CDO en comparación con los COE. No obstante, se informaron ventajas ante la administración de olanzapina en CDO en términos de la actitud de los pacientes hacia la medicación, la preferencia de los pacientes y su cumplimiento terapéutico. Esto se asociaría con la disminución del riesgo de recaídas e internación y con el aumento de la rentabilidad del tratamiento.

De acuerdo con lo hallado por los autores del presente estudio, la administración de olanzapina en COE en pacientes esquizofrénicos brinda ventajas en comparación con el tratamiento con COE de risperidona, quetiapina, ziprasidona o aripiprazol en términos de evolución y costos totales directos de atención.

En el presente estudio se comparó la rentabilidad de los COE y CDO de diferentes antipsicóticos. El objetivo principal fue comparar la rentabilidad de la olanzapina formulada en COE frente a la rentabilidad de la droga formulada en CDO en pacientes esquizofrénicos atendidos en el contexto del sistema de salud estadounidense. En segundo lugar se comparó el tratamiento con CDO de olanzapina frente al tratamiento con risperidona o aripiprazol formulados en CDO o COE.

### Pacientes y métodos

Se creó un modelo de microsimulación de Monte Carlo destinado a comparar la rentabilidad de los antipsicóticos y sus diferentes formulaciones desde la perspectiva de un tercero pagador público o privado. Dado que se valoraron los tratamientos con COE o CDO de olanzapina, risperidona y aripiprazol, el modelo incluyó un total de seis cohortes comprendidas por un millón de pacientes, evaluadas durante un período de un año. Los parámetros clínicos de interés fueron los años de vida ajustados por calidad (QALY [*quality-adjusted life-year*]) y los índices de internación psiquiátrica. La realización de numerosos análisis de sensibilidad permitió replicar los resultados. El nivel de cumplimiento terapéutico determinó la presencia de estabilidad, recaídas que requieren hospitalización y recaídas que no la requieren. También se consideró la posibilidad de eventos adversos relacionados con el tratamiento. La interrupción del tratamiento podía deberse al reemplazo por otra droga o a su suspensión. El modelo incluyó la consideración de los patrones de cambio de drogas y de los motivos de abandono.

El cumplimiento del tratamiento se analizó en términos de índice anual de posesión de medicación y permitió la clasificación de los pacientes según el nivel de cumplimiento total, parcial o nulo. La aplicación del modelo implicó suposiciones acerca del índice de recaídas según el nivel de cumplimiento terapéutico. Estas suposiciones fueron elaboradas de acuerdo con la información incluida en los *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE). Estos estudios son los únicos que brindaron información comparativa sobre el índice de recaídas asociado con la administración de olanzapina y risperidona en COE. En cuanto al aripiprazol, los autores consideraron que el índice de recaídas ante su administración era equivalente al asociado con el empleo de ziprasidona, dados los resultados de un modelo aplicado en un estudio anterior.

El riesgo de suicidio se estimó según la cantidad de recaídas que requirieron internaciones. También se incluyó información sobre la probabilidad de eventos adversos relevantes y los índices de interrupción obtenida de diferentes fuentes, incluidos los estudios CATIE. Otro dato de interés fue el cambio de medicación y el motivo. Los años de vida ajustados

por utilidad y calidad se calcularon mediante información referida por Lenert y col., entre otros autores. El costo de la medicación se estimó según la dosis y el precio neto al por mayor.

El modelo aplicado incluyó información sobre la utilización de recursos de salud que se obtuvo del *Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample*, entre otras fuentes. También se calculó el costo vinculado con los eventos adversos de las drogas. Los parámetros de evolución clínica estimados mediante el modelo fueron la proporción de pacientes que presentaron recaídas ambulatorias, requirieron internación debido a las recaídas o no las presentaron. Desde el punto de vista económico se evaluó el costo vinculado con la atención de un paciente estable o con recaídas, el costo asociado con los eventos adversos y el costo total de la medicación. La rentabilidad fue estimada según el costo de cada QALY ganado ante la administración de cada droga y los índices de rentabilidad incremental.

### Resultados

Todos los antipsicóticos formulados en CDO brindaron ventajas en comparación con sus alternativas en COE. La opción terapéutica más eficaz fue la olanzapina en CDO, ya que se asoció con el índice más bajo de recaídas y hospitalizaciones, con el índice más elevado de estabilidad clínica y con el nivel máximo de QALY. En segundo lugar se ubicó la olanzapina en COE. Según se predijo mediante el modelo aplicado, el costo total anual medio más bajo fue el asociado con la administración de risperidona en COE. Luego se ubicó la olanzapina en COE, seguida por la olanzapina en CDO. Al considerar los componentes del costo calculado se halló que la olanzapina en sus dos formulaciones tuvo el mayor costo de adquisición y vinculado con el tratamiento de los pacientes estables. En cambio, el costo de la olanzapina en CDO vinculado con el tratamiento de las recaídas fue el menor, seguido por la olanzapina en COE. En cuanto a la risperidona, su costo de adquisición fue el más bajo.

La olanzapina en CDO fue más costosa pero más eficaz en comparación con la olanzapina en COE en términos de QALY e índices de internación. Además, la olanzapina en CDO fue rentable en comparación con la olanzapina y la risperidona, ambas en COE, y tuvo menor costo y mayor eficacia en comparación con la risperidona en CDO y el aripiprazol en ambas formulaciones. La rentabilidad de la olanzapina en CDO se vinculó con su bajo índice de recaídas y con la proporción de pacientes libres de recaídas que la recibían.

El análisis de sensibilidad llevado a cabo permitió apreciar que la rentabilidad de la olanzapina en CDO se vincula con el aumento de la proporción de pacientes con cumplimiento total del tratamiento. Esta formulación resultó rentable sin importar el nivel de cumplimiento de tratamientos anteriores que habían recibido los pacientes. La rentabilidad de la olanzapina en CDO también se apreció al evaluar el índice de interrupción. La olanzapina en CDO permitió un mayor nivel de ahorro a medida que disminuyó el riesgo relativo de recaídas.

El cumplimiento del tratamiento, la persistencia y el riesgo relativo de recaídas fueron evaluados mediante un análisis de sensibilidad probabilístico y multivariado cuyos resultados se expresaron en términos de la voluntad de pagar. Estos resultados permitieron apreciar la proporción de cohortes cuyo costo medio por QALY coincidió con un umbral determinado, correspondiente al índice de rentabilidad incremental (ICER [*incremental cost-effectiveness ratio*]) o se ubicó por debajo de éste. El cumplimiento terapéutico influyó significativamente sobre los resultados, ya que la proporción de cohortes ubicadas a nivel del umbral ICER

o por debajo de éste se modificó de acuerdo con la proporción de pacientes que cumplieron totalmente con la terapia. El incremento del índice de persistencia terapéutica aumentó la proporción de cohortes que recibieron un tratamiento rentable. No obstante, al considerar una voluntad de pagar de 25 000 dólares para ganar un QALY, todas las cohortes fueron rentables. El riesgo relativo de recaídas correspondiente a un determinado umbral de ICER fue la variable que modificó en mayor medida los resultados.

### Discusión

Los resultados obtenidos indicaron que los antipsicóticos fueron más rentables al ser administrados en CDO. La olanzapina en CDO resultó rentable en comparación con la risperidona y el aripiprazol, sin importar la formulación de estos últimos. Si bien la administración de olanzapina en CDO tuvo un costo levemente mayor en comparación con la olanzapina en COE, su eficacia fue superior en términos de recaídas e internación y brindó ventajas al evaluar los QALY. La olanzapina en CDO también tuvo una rentabilidad superior en comparación con la risperidona en COE. Además, fue menos costosa y más eficaz que la risperidona en CDO y el aripiprazol en ambas formulaciones.

En un estudio anterior se observó que la mayoría de los pacientes prefiere la formulación de olanzapina en CDO en lugar de los COE. Este hallazgo coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio, aunque es necesario contar con información adicional para obtener conclusiones definitivas. El presente análisis permitió apreciar que los resultados del modelo fueron determinados en gran medida por las recaídas asociadas con la necesidad de internación. Esta situación es el componente terapéutico de mayor costo en los casos de esquizofrenia. No obstante, el mayor nivel de cumplimiento terapéutico disminuye el riesgo de internación psiquiátrica de los pacientes esquizofrénicos. Según Leucht y col., la formulación de olanzapina en COE es superior en comparación con el aripiprazol y la risperidona para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos. Los resultados del presente estudio coincidieron con lo antedicho respecto de la comparación entre la olanzapina y el aripiprazol.

Entre las limitaciones del modelo aplicado, los autores destacaron la falta de información disponible acerca de determinados parámetros de interés como los QALY. Tampoco se contó con información suficiente sobre la comparación entre los antipsicóticos evaluados. El modelo no incluyó todos los antipsicóticos disponibles en CDO. Además, el período de análisis considerado fue de un año, a pesar de la naturaleza crónica de la esquizofrenia. No se consideraron los costos indirectos vinculados con el tratamiento y los costos aplicados fueron los correspondientes a 2010. Finalmente, no se tuvieron en cuenta las comorbilidades y los eventos adversos que experimentaron los pacientes antes del tratamiento, lo cual influye sobre los costos. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer el perfil de los pacientes que responderán mejor ante un determinado antipsicótico luego de un intento terapéutico fracasado.

### Conclusión

El tratamiento de los pacientes esquizofrénicos con antipsicóticos en CDO es más rentable que la formulación en COE. En coincidencia, la olanzapina en CDO resultó más rentable en comparación con la olanzapina en COE. Asimismo, la olanzapina en CDO fue más rentable que la risperidona y el aripiprazol al considerar tanto los CDO como los COE de estos últimos agentes.

## 3 - Desde el Genotipo hasta el Fenotipo: 2 Casos de Degeneración Lobular Frontotemporal Asociada con Trastorno Bipolar Premórbido

Cerami C, Marccone A, Cappa SF y colaboradores

Vita Salute University; San Raffaele Scientific Institute Hospital; Milán, Italia

[From Genotype to Phenotype: Two Cases of Genetic Frontotemporal Lobal Degeneration with Premorbid Bipolar Disorder]

Journal of Alzheimer's Disease (JAD) 27(4):791-797, 2011

*La agrupación familiar de casos de degeneración lobular frontotemporal es frecuente. Los genes involucrados con mayor frecuencia en la transmisión autosómica dominante de la enfermedad se encuentran en el loci 17q21 y codifican para la proteína tau asociada con los microtúbulos y para la progranulina.*

La atrofia de los lóbulos frontal y temporal se denomina degeneración lobular frontotemporal (DLFT) y es la segunda causa más frecuente de demencia. Según la región más afectada puede generar demencia frontotemporal variante conductual (DFTc), demencia semántica o afasia progresiva no fluente.

La agrupación familiar de casos de DLFT es frecuente. Según lo estimado, el 25% a 40% de los casos de DLFT son familiares y el 13.4% se hereda en forma autosómica dominante. Los genes involucrados con mayor frecuencia en la transmisión autosómica dominante de la DLFT se encuentran ubicados en el loci 17q21 y codifican para la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT [*microtubule-associated protein tau*]) y para la progranulina (GRN). Mientras que la primera está involucrada en la estabilización microtubular, la segunda es un factor de regulación del crecimiento. Hasta el momento se detectaron cerca de 40 mutaciones patogénicas de la MAPT. Como resultado de éstas se afecta la fosforilación de la proteína tau y la estabilidad de los microtúbulos, el ensamblaje alternativo y el índice 3R/4R de las isoformas de la proteína tau. Asimismo, aumenta la fracción citoplasmática de la proteína, lo cual favorece su agregación. La cantidad de mutaciones patogénicas de la GRN detectadas hasta el momento asciende a 70. Estas mutaciones son responsables del 10% del total de casos y del 23% de los casos familiares de DLFT. En este caso, la afección de la expresión de la GRN se traduce en neurodegeneración.

El tejido cerebral de los pacientes con DLFT se caracteriza por la presencia de inclusiones positivas o negativas para la proteína tau. El primer caso se corresponde con las denominadas taupatas, tiene lugar en el 40% de los pacientes con DLFT, se asocia con la mutación de la MAPT y es generado por el depósito de agregados de proteína tau fosforilada. En cambio, las lesiones características de los pacientes con DLFT negativa para la detección de la proteína tau son las inclusiones de ubiquitina, cuyo componente principal es la proteína TAR fijadora de ADN-43 (TDP-43). En este caso tiene lugar la mutación de la GRN. Durante los últimos años se detectaron casos atípicos de DLFT desde el punto de vista neuropatológico. La heterogeneidad neuropatológica se traduce en la heterogeneidad clínica de los cuadros que integran el espectro de la DLFT.

El objetivo del presente estudio fue describir 2 casos de DLFT aparentemente esporádicos asociados con la mutación del gen que codifica para la GRN, ambos asociados con el antecedente de trastornos del espectro bipolar.

## Pacientes y métodos

Se evaluaron 35 pacientes con DLFT atendidos en el *Department of Clinical Neurosciences* del *San Raffaele Scientific Institute* ubicado en Milán, Italia. En total, 18, 12 y 5 pacientes presentaban DFTc, afasia progresiva primaria y demencia semántica, respectivamente. Los pacientes fueron evaluados mediante entrevista clínica estructurada, examen neurológico completo y neuroimágenes. Asimismo, se llevó a cabo un análisis con el fin de evaluar el gen que codifica la GRN por secuenciación directa mediante el empleo de cebadores específicos.

## Resultados

Dos de los 35 pacientes evaluados presentaron la mutación g.11019\_11022delCACT, conocida como Thr272fs. Esta mutación ya se había descrito en la población italiana. Ambos pacientes eran originarios del norte de Italia.

El paciente 1 comenzó con trastornos conductuales leves a los 57 años, momento en el cual transcurría un nivel elevado de estrés. La apatía y la falta de motivación resultaron en aislamiento social y se asociaron con comportamientos extravagantes. Luego de 8 meses de evolución y debido a la modificación de su estado anímico, el paciente fue derivado a un neurólogo, que le indicó tratamiento con 60 mg/día de duloxetina, sin resultados favorables. El paciente presentó impulsividad, imprudencia y agresividad asociados con insomnio, hiperactividad motora y trastornos de concentración; debió ser hospitalizado. Según refirió su hermano, aparentemente sano, el paciente no tenía hijos y sus padres no presentaban antecedentes neurológicos. La evaluación cognitiva y neurológica del paciente arrojó resultados normales. No obstante, la aplicación del *Trail Making Test* y de la prueba *Attentional Matrices* indicó disfunción ejecutiva. El *Rey Auditory Verbal Learning Test* y la prueba *Rey-Osterrieth Complex Figure* indicaron trastornos mnésicos leves. La aplicación del *Neuropsychiatric Inventory* y del *Frontal Behavioral Inventory* indicó agresividad, apatía, iteración y trastornos del sueño. Las neuroimágenes mostraron atrofia córtico subcortical grave con predominio temporoparietal y frontal derecho. El paciente recibió el diagnóstico de DFTc, fue tratado con 3 mg/día de risperidona y se interrumpieron los antidepresivos. El tratamiento resultó en la mejoría conductual y la evaluación de seguimiento realizada a los 6 meses indicó conducta perseverativa y ritualística y predilección por los alimentos dulces. Desde el punto de vista psiquiátrico, antes de recibir el diagnóstico de DLFT el paciente tenía una personalidad introvertida, malhumorada y extravagante, acompañada por cambios bruscos en el estado de ánimo. Era una persona solitaria y por momentos agresiva e intolerante y había practicado deportes de riesgo. Si bien nunca había recibido atención psiquiátrica, su desregulación emocional coincidía con un trastorno del espectro bipolar.

El paciente 2 tuvo un trastorno del lenguaje de un año de evolución. Sus padres habían fallecido a edad avanzada y su hermana era epiléptica. En el examen clínico el paciente presentaba disminución de la fluidez verbal, errores fonológicos y perseveraciones verbales, entre otros trastornos del lenguaje. La evaluación neuropsicológica indicó la afección de la capacidad para nombrar cosas, un déficit de comprensión y producción del lenguaje, reiteración, apraxia ideomotora y bucofacial leve y errores fonológicos. Dada la autosuficiencia del paciente, el diagnóstico que recibió fue afasia progresiva primaria no fluente/agramática. La evaluación neurológica permitió apreciar la presencia de reflejos de prensión y bilateral palmomental. La resonancia magnética mostró atrofia cerebral con predominio frontotemporal izquierdo y perisilviana. Luego de 8 meses

de evolución, el paciente había perdido notoriamente el habla espontánea y presentaba ecolalia, estereotipias y perseveraciones verbales, acompañadas por una disminución de la autosuficiencia. Al transcurrir 2 años desde la internación, su cuadro era prácticamente de anartria. La entrevista a los familiares del paciente permitió conocer el antecedente de hipomanía disfórica caracterizada por síntomas como hiperproductividad laboral, impulsividad, irritabilidad, fuga de ideas y juicio desviado, asociado con disfunción laboral y social. Luego, el paciente presentó depresión grave, fue internado y recibió el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II. El tratamiento con litio y antidepresivos tuvo resultados positivos, aunque antes de recibir el diagnóstico de DLFT el paciente presentó una recaída depresiva.

## Discusión

En el presente estudio se describieron 2 casos clínicos correspondientes a pacientes portadores de la mutación g.11019\_11022delCACT del gen que codifica para la GRN. Las diferencias entre ambos cuadros clínicos permiten confirmar la heterogeneidad asociada con la mutación de dicho gen. La mutación g.11019\_11022delCACT se había descrito en estudios anteriores realizados por Borroni y col. en pacientes italianos. Es posible que las mutaciones halladas en el presente estudio y en el ensayo adicional mencionado tengan un origen en común, aunque no es posible obtener conclusiones definitivas al respecto.

Los pacientes descritos en el presente estudio mostraban antecedentes de trastornos del espectro bipolar. Hasta el momento no se informó la asociación entre las mutaciones del gen que codifica para la GRN y el trastorno bipolar. En cambio, estas mutaciones se asociaron con la esquizofrenia. No obstante, se informó la asociación entre la DFTc de inicio temprano, el antecedente de esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo o el trastorno bipolar y la presencia de inclusiones tau-negativas y ubiquitina-positivas. Los autores sugieren que los antecedentes psiquiátricos de los pacientes pueden corresponderse con una fase preclínica del síndrome de DLFT.

La mutación g.11019\_11022delCACT se asocia con un nivel elevado de variabilidad fenotípica. Esto también tiene lugar al considerar otras mutaciones del gen que codifica para la GRN. No obstante, la información sobre los antecedentes premórbidos de los pacientes que presentan dichas mutaciones es limitada. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar la asociación entre la mutación g.11019\_11022delCACT y los trastornos del espectro bipolar.

## Conclusión

La mutación g.11019\_11022delCACT del gen que codifica para la GRN es frecuente en la población del norte de Italia. Los pacientes provenientes de esta región, que presentan indicios de DLFT, en especial aquellos con antecedentes psiquiátricos positivos, deberían ser evaluados con el fin de detectar la mutación mencionada.



+ Información adicional en  
[www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/127432](http://www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/127432)

## 4 - Duloxetina en el Tratamiento del Dolor Crónico Asociado con Fibromialgia y Neuropatía Diabética

Wright A, Luedke KE, Vandenberg C

Mercer University, Atlanta, EE.UU.

[*Duloxetine in the Treatment of Chronic Pain Due to Fibromyalgia and Diabetic Neuropathy*]

*Journal of Pain Research* (4):1-10, Dic 2010

*El dolor crónico puede tener causas diversas, genera malestar significativo, las opciones para su tratamiento son insuficientes y favorece la aparición de otros trastornos, además de representar una carga tanto para el individuo como para su familia y la sociedad en conjunto.*

Al momento de tratar los pacientes con dolor crónico debe considerarse la presencia de comorbilidades con el fin de tratarlas en forma adecuada. Tanto la depresión como la ansiedad se presentan con frecuencia en los pacientes con esta enfermedad. Las causas principales no malignas de dolor crónico incluyen la fibromialgia y el dolor neuropático. Este último generalmente es provocado por la neuropatía diabética y la lumbalgia. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de dolor neuropático son complejos y numerosos. En coincidencia, su tratamiento generalmente involucra la administración de diferentes drogas. En la actualidad se considera que los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), los antiepilépticos y los anestésicos locales son agentes de primera línea en caso de dolor neuropático.

La fibromialgia se caracteriza por dolor crónico generalizado asociado con sensibilidad en puntos específicos de al menos 3 meses de duración y acompañado por otros síntomas como cefaleas, fatiga y trastornos del estado de ánimo. La prevalencia de fibromialgia aumenta entre los pacientes de sexo femenino, edad avanzada y bajo nivel socioeconómico. Si bien no se conoce con precisión la fisiopatología de la fibromialgia, las drogas que aumentan la actividad noradrenérgica y serotoninérgica, como el IRNS duloxetina, son útiles para su tratamiento. Dicha droga se encuentra aprobada por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el tratamiento de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa y fibromialgia.

El objetivo del presente artículo fue evaluar la eficacia de la duloxetina en casos de fibromialgia y neuropatía diabética periférica dolorosa.

### Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo sobre el empleo de duloxetina para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia o neuropatía diabética. Con este fin se empleó la base de datos Medline y se seleccionaron estudios incluidos en las listas de referencias de otros trabajos. La búsqueda resultó en la inclusión de 3 estudios sobre el empleo de duloxetina en pacientes con dolor neuropático y 5 trabajos sobre su empleo en la fibromialgia.

### Resultados

#### Características farmacológicas de la duloxetina

La duloxetina bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina y se encuentra aprobada para el tratamiento de los pacientes con depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, fibromialgia y neuropatía diabética periférica dolorosa. La droga tiene una cinética lineal y su pico plasmático tiene lugar a las 6 horas de ser administrada

por vía oral. Los alimentos no modifican la concentración máxima de la droga pero retrasan el pico de concentración y disminuyen la absorción total en forma leve. El estado estacionario de duloxetina tiene lugar luego de 3 días de tratamiento y la vida media de eliminación es de 12.5 horas. La unión proteica asciende al 90%. Su metabolismo y eliminación tienen lugar en el hígado, donde intervienen las isoenzimas 1A2 y 2D6 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). Los procesos involucrados son la oxidación, la metilación y la conjugación. La duloxetina inhibe el CYP2D6 y, en menor medida, el CYP1A2. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar drogas que utilizan dichas enzimas como vía de eliminación. Asimismo, la administración de la duloxetina junto con inhibidores del CYP2D6 y del CYP1A2 puede aumentar su concentración. Desde el punto de vista farmacodinámico, la duloxetina puede interactuar con otras drogas serotoninérgicas con el consiguiente aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

#### Fibromialgia

En un estudio sobre la eficacia y la tolerabilidad de la duloxetina en 207 pacientes con fibromialgia, en presencia o ausencia de comorbilidad con depresión mayor, se administró tratamiento a doble ciego durante 12 semanas. La dosis de duloxetina fue de 60 mg/día. Los pacientes fueron evaluados mediante el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ), la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S), la escala *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) y el *Brief Pain Inventory* (BPI). Para valorar el efecto de la depresión y la calidad de vida de los pacientes se emplearon el *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II), el *Beck Anxiety Inventory* (BAI), el *Medical Outcomes Study Short Form 36* (SF-36), la *Quality of Life in Depression Scale* (QLDS) y la *Sheehan Disability Scale* (SDS). La duloxetina generó una disminución significativamente superior del puntaje total en el FIQ en comparación con el placebo. La droga fue significativamente superior en términos de disminución de la cantidad de puntos sensibles y del umbral de dolor en ellos. También se verificó la superioridad significativa de la duloxetina al evaluar el resultado de la mayoría de las subescalas del SF-36, de la QLDS y de la SDS. Por el contrario, no se observó una mejoría significativa del puntaje del BDI-II, del BAI y de las subescalas del SF-36 correspondientes al funcionamiento social, mental y emocional.

Arnold y col. realizaron un estudio en 354 mujeres con fibromialgia, en presencia o ausencia de depresión mayor. Las pacientes recibieron una o dos tomas diarias de 60 mg de duloxetina o placebo durante 12 semanas y fueron evaluadas mediante el BPI y otros parámetros secundarios, generalmente similares a los empleados en el estudio anterior. El abandono del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos fue significativamente más frecuente entre las pacientes tratadas con duloxetina en comparación con las que recibieron placebo. La duloxetina fue significativamente superior frente al placebo desde la primera semana de tratamiento al evaluar el resultado según el BPI, sin diferencias significativas al respecto entre ambas dosis. La droga también fue significativamente superior frente al placebo al considerar la mayoría de los parámetros secundarios de eficacia. El índice de respuesta al tratamiento con una o dos tomas de 60 mg de duloxetina o placebo fue 44%, 43% y 19%, respectivamente.

La utilización de 60 a 120 mg/día de duloxetina fue comparada frente al placebo en un estudio de 6 meses de



+ Información adicional en [www.siiisalud.com](http://www.siiisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

duración realizado en 330 pacientes con fibromialgia, en su mayoría mujeres caucásicas. La duloxetina no difirió en comparación con el placebo al considerar el resultado en el BPI y en la escala PGI-I. Los grupos tampoco difirieron significativamente al considerar otros parámetros secundarios, aunque la duloxetina resultó superior frente al placebo en cuanto al puntaje correspondiente al dolor en el BPI y el FIQ. Lo mismo se observó al considerar el puntaje de la escala CGS-S, del *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI) correspondiente a la fatiga mental y en el BDI-II. La superioridad de la duloxetina también tuvo lugar respecto del área bajo la curva asociada con el dolor.

En otro estudio de características similares al anterior se incluyeron 520 pacientes que recibieron 20, 60 o 120 mg/día de duloxetina o placebo. Luego de 3 meses de estudio, el tratamiento con 60 mg y 120 mg de duloxetina resultó en una mejoría significativa del resultado del BPI correspondiente a la gravedad del dolor en comparación con el placebo. En cuanto al puntaje de la PGI-I, todas las dosis de duloxetina fueron significativamente superiores que el placebo. A los 6 meses de evolución, la administración de duloxetina fue significativamente superior en comparación con el placebo en términos de mejoría del dolor evaluada mediante el BPI, sin importar la dosis de la droga. Los parámetros secundarios de eficacia que indicaron la superioridad significativa de todas las dosis de duloxetina frente al placebo fueron la escala CGI-S y el MFI.

En un estudio se evaluó la administración de 60 o 120 mg/día de duloxetina en 350 pacientes con fibromialgia. Se aplicaron las escalas *BPI-Modified Short Form*, *FIQ*, *PGI-I*, *CGI-S* y *SDS*. La duloxetina mejoró significativamente la capacidad para deambular y disfrutar, el sueño, la interferencia y el puntaje de la escala PGI-I, del FIQ y de la SDS. Esta mejoría fue superior ante la administración de 60 mg/día. No pudo demostrarse la persistencia del efecto de la duloxetina a largo plazo.

### Dolor neuropático

En un estudio de 12 semanas de duración realizado por Goldstein y col. se evaluó el tratamiento con 20, 60 o 120 mg/día de duloxetina en 344 pacientes con neuropatía diabética, generalmente asociada con diabetes mellitus tipo 2. El resultado del tratamiento se valoró mediante el puntaje del *Average Pain Severity* correspondiente a 24 horas. En segundo lugar se consideró el puntaje *Average Daily Severity*, *Average Night Severity* y *Worst Pain Severity* y el resultado en las escalas *BPI*, *CGI-S*, *PGI-I*, *SF-36*, *EuroQol EQ-5D*, *BDI-II* y *BAI*. La administración de 60 y 120 mg/día de duloxetina fue significativamente superior en comparación con el placebo al evaluar los parámetros principales y secundarios de evaluación, con excepción del *Dynamic Allodynia Severity Score* (DASC) y del *BAI*. Además, no se observaron mejorías significativas en términos de depresión y ansiedad. La mejoría del dolor se atribuyó a un efecto directo de la duloxetina.

Raskin y col. realizaron un estudio de 12 semanas de duración de diseño similar al llevado a cabo por Goldstein y col., en 348 pacientes. No obstante, las dosis de duloxetina evaluadas fueron de 60 mg o 120 mg diarios. El parámetro principal de eficacia fue el cambio en el nivel de dolor. Los parámetros aplicados fueron similares frente a los empleados por Goldstein y col. y sus resultados indicaron la superioridad significativa del tratamiento con 120 mg de duloxetina en comparación con el placebo. No obstante, la droga no fue significativamente superior frente al placebo al evaluar el resultado de la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), el DASC y el resultado en el BPI correspondiente al estado de ánimo y las relaciones interpersonales. En este caso, la mejoría del dolor se atribuyó a un efecto directo de la duloxetina, al igual que en el estudio anterior.

En un tercer trabajo de diseño similar al llevado a cabo por Raskin y col. se evaluaron 334 pacientes con neuropatía diabética. Una vez más, los resultados obtenidos indicaron la superioridad significativa de la duloxetina en comparación con el placebo. Los autores destacaron la superioridad significativa del tratamiento con 120 mg/día de duloxetina en comparación con el placebo al evaluar los resultados en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D-17). Esto no se observó ante la administración de 60 mg de la droga. En cambio, el tratamiento con duloxetina no fue significativamente superior en comparación con el placebo en cuanto al DASC.

### Seguridad y tolerabilidad

La duloxetina resultó segura y bien tolerada en la mayoría de los casos. Los eventos adversos fueron leves a moderados. El cuadro que más interrupciones vinculadas con eventos adversos generó fueron las náuseas. También se observó la aparición de constipación, xerostomía, somnolencia, sudoración y mareos, entre otros cuadros. Los eventos adversos graves fueron relativamente infrecuentes e incluyeron casos de apendicitis, aumento de las enzimas hepáticas, artralgias, alteraciones ponderales y síntomas pseudoneurológicos, entre otros. No obstante, no se hallaron diferencias significativas entre la duloxetina y el placebo en cuanto a la frecuencia de eventos adversos graves. El abandono del tratamiento se asoció principalmente con mareos, náuseas y vómitos, vértigo y llanto. Dichos cuadros tuvieron lugar en el 1% al 3% de los casos. En general, el tratamiento con dosis mayores de duloxetina se asoció con un índice superior de abandono.

### Discusión

De acuerdo con los estudios evaluados, la duloxetina puede disminuir el dolor asociado con la fibromialgia o la neuropatía y es relativamente bien tolerada. El alivio del dolor observado en los pacientes se debió a un efecto directo de la droga y no a la mejoría de los cuadros comórbidos. De hecho, la mejoría de los síntomas depresivos en comorbilidad con el dolor fue limitada. La dosis recomendada de duloxetina en caso de dolor crónico es de 60 mg/día; esta es la mínima dosis eficaz y favorece la tolerabilidad del tratamiento. De todos modos, la administración de dosis superiores puede brindar beneficios en algunos pacientes. Se recomienda modificar la dosis en forma paulatina con el fin de evitar la aparición de eventos adversos. Si bien la duloxetina tiene un buen perfil de interacciones con otras drogas, es aconsejable tener precaución ante el empleo concomitante de otros agentes serotoninérgicos. Además, los pacientes que reciben duloxetina deberán ser monitorizados con el fin de detectar hepatotoxicidad.

Existen diferentes opciones farmacológicas para el tratamiento de los pacientes con dolor crónico causado por fibromialgia o neuropatía diabética. Lamentablemente, no se cuenta con información suficiente sobre la eficacia relativa de la duloxetina frente a otras drogas. Por ejemplo, los anticonvulsivos son opciones terapéuticas de primera línea para los pacientes con dolor neuropático crónico. En cambio, el empleo de opioides en pacientes con fibromialgia es discutido y supone riesgo de tolerancia y abuso. En cuanto a los antidepresivos, los agentes de utilidad en los pacientes con dolor crónico son los tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina.

### Conclusión

La duloxetina es un antidepresivo eficaz para el tratamiento de los pacientes con dolor crónico asociado con fibromialgia o neuropatía diabética. Su perfil de tolerabilidad coincide con lo esperado y se asocia con eventos adversos leves a moderados.

## 5 - Adhesión y Persistencia del Tratamiento con Antidepresivos de Marca o Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina Genéricos en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor en el Contexto de la Atención Médica Administrada

Liu X, Chen Y y Faries DE

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

[Adherence and Persistence with Branded Antidepressants and Generic SSRIs among Managed care Patients with Major Depressive Disorder]

ClinicoEconomics and Outcomes Research 3:63-72, 2011

*El cumplimiento del tratamiento antidepresivo es fundamental en pacientes con trastorno depresivo mayor, ya que constituye un factor determinante de su evolución clínica y se asocia con el riesgo de recaídas y el costo de la enfermedad.*

El tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) consiste en la administración de antidepresivos. Para obtener un resultado terapéutico óptimo es necesario escoger el fármaco adecuado y administrarlo en forma suficiente en términos de dosis y duración. Lamentablemente, el incumplimiento terapéutico es un problema significativo en los casos de depresión. Tanto la interrupción temprana del tratamiento como el reemplazo de una droga por otra aumentan la probabilidad de recaídas y los costos. Según lo informado, el abandono temprano de los antidepresivos se asocia con un aumento del 77% del riesgo de recaídas. Los motivos principales de incumplimiento terapéutico incluyen la aparición de eventos adversos y la falta de respuesta. No obstante, existen factores relacionados con el paciente, la enfermedad, el profesional, el costo y el sistema de salud que también influyen sobre el cumplimiento del tratamiento.

Los antidepresivos empleados con mayor frecuencia en pacientes con TDM incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). Los antidepresivos de marca generalmente tienen un costo superior en comparación con los genéricos. No obstante, hasta el momento no se cuenta con información comparativa sobre los patrones terapéuticos y las consecuencias clínicas y económicas del empleo de antidepresivos de marca o genéricos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la adhesión y la persistencia terapéutica con duloxetina, venlafaxina y escitalopram de marca o con ISRS genéricos en pacientes con TDM. Además, se evaluaron predictores demográficos y clínicos de adhesión y persistencia terapéutica.

### Pacientes y métodos

Se empleó la información incluida en la Thomson Reuters MarketScan Commercial Claims and Encounters Database. Esta base de datos contiene información correspondiente a la atención anual de 20 millones de personas. Sólo se incluyeron los casos correspondientes a pacientes que habían recibido prescripción para ser tratados con duloxetina, venlafaxina y escitalopram de marca o ISRS genéricos en 2006 y habían recibido atención ambulatoria o habían sido internados debido al diagnóstico de TDM. Esto resultó en la conformación de las cohortes duloxetina, venlafaxina, escitalopram e ISRS genéricos.

La adhesión al tratamiento se definió ante la obtención de un índice de posesión de medicación > 0.8. Dicho índice se correspondió con el cociente entre la cantidad de días que el paciente recibió la medicación durante un año y los

365 días del año. La persistencia del tratamiento se calculó según la duración del tratamiento desde la fecha índice de prescripción de las drogas. Las variables consideradas fueron las características demográficas, las comorbilidades y el antecedente de tratamiento con otras drogas.

### Resultados

El análisis llevado a cabo incluyó la información de 44 026 pacientes, en su mayoría de sexo femenino, de 43.7 a 47.2 años. Durante el período de 6 meses posterior al inicio del tratamiento se observó un nivel mayor de adhesión a la administración de duloxetina, seguida por la venlafaxina, el escitalopram y, en último lugar, los ISRS genéricos. Todas las cohortes presentaron una disminución de la adhesión terapéutica durante los 12 meses posteriores. En este caso, el nivel de cumplimiento fue mayor en la cohorte duloxetina y menor y equivalente en las cohortes de escitalopram e ISRS genéricos. La duloxetina tuvo un índice de adhesión terapéutica superior en comparación con las demás drogas, en tanto que la venlafaxina se asoció con un índice de adhesión significativamente superior en comparación con el escitalopram y los ISRS genéricos.

La duración media del tratamiento una vez transcurridos 12 meses desde la fecha índice ante la administración de duloxetina, venlafaxina, escitalopram e ISRS genéricos fue 158.5 días, 149.6 días, 129.1 días y 130.2 días, respectivamente. La duración del tratamiento con duloxetina fue significativamente superior en comparación con la duración del tratamiento con el resto de las drogas. En cambio, no se hallaron diferencias significativas al respecto entre el escitalopram y los ISRS genéricos. El análisis del período de 12 meses posterior al inicio del tratamiento permitió apreciar que el 30% de los pacientes interrumpió el tratamiento durante los primeros 30 días. A los 90 días de seguimiento, la probabilidad de abandono del tratamiento con duloxetina fue inferior en comparación con la probabilidad de interrupción del tratamiento con venlafaxina. El tiempo medio transcurrido hasta la interrupción del tratamiento con duloxetina fue de 95 días, en tanto que para la venlafaxina, el escitalopram y los ISRS genéricos, este período fue de 90 días. Los autores concluyeron que la probabilidad de abandono del tratamiento con duloxetina fue inferior en comparación con la probabilidad de interrupción del tratamiento con el resto de las drogas.

El análisis llevado a cabo permitió apreciar que los pacientes tratados con duloxetina y, en segundo lugar, con venlafaxina, presentaron una probabilidad superior de adhesión terapéutica en comparación con los pacientes que recibieron ISRS genéricos. En cambio, no se hallaron diferencias significativas entre el escitalopram y los ISRS genéricos al considerar las características demográficas, las comorbilidades y el antecedente de tratamiento con otras drogas. La probabilidad de adhesión terapéutica también fue mayor en pacientes de 36 años en adelante, en presencia de hipersomnia y ante el antecedente de tratamiento con antidepresivos, antimigrañosos y anticonvulsivos durante el año anterior. Los factores asociados con la disminución de la probabilidad de adhesión al tratamiento fueron la comorbilidad con el dolor crónico, la dependencia de sustancias y el antecedente de tratamiento con opioides, miorrelajantes o anfetaminas.

La probabilidad de abandonar el tratamiento durante los 12 meses posteriores a su inicio fue inferior en la cohorte duloxetina, seguida por la cohorte venlafaxina y, en última instancia, por las cohortes restantes, las cuales no difirieron



Información adicional en [www.siiisalud.com](http://www.siiisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

significativamente entre sí. La probabilidad de interrupción del tratamiento disminuyó en pacientes de 36 años en adelante, con hipersomnia o trastornos de ansiedad o con antecedente de tratamiento con antidepresivos, modafinilo, anticonvulsivos y antimigrañosos. El aumento de la probabilidad de interrupción tuvo lugar en presencia de cefaleas, dorsalgia, dependencia de sustancias y antecedente de consumo de opioides, anfetaminas o benzodiazepinas.

### Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes tratados con duloxetine presentaron un nivel mayor de adhesión y persistencia terapéutica en comparación con los pacientes tratados con venlafaxina, escitalopram o ISRS genéricos. A su vez, la venlafaxina fue superior en comparación con el escitalopram y los ISRS genéricos en términos de adhesión y persistencia terapéutica. La frecuencia de abandono temprano del tratamiento fue elevada. Esto es importante, ya que los pacientes con TDM deben recibir tratamiento a largo plazo. En consecuencia, se recomienda la aplicación de estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico, permitir una terapia prolongada y disminuir las recaídas y los costos.

Según lo informado en estudios anteriores, la adhesión y la persistencia terapéutica ante la administración de IRNS son superiores en comparación con lo observado al administrar ISRS. Los resultados del presente estudio luego de un año de seguimiento indicaron una diferencia de adhesión terapéutica entre los IRNS y los ISRS del 9% al 12%. Asimismo, la diferencia de duración del tratamiento con ambos tipos de agentes fue de 19 a 29 días. Esto puede vincularse con las diferencias entre las cohortes en términos de características demográficas y clínicas. Los pacientes tratados con IRNS tuvieron mayor probabilidad de ser de sexo femenino, tener mayor edad y un cuadro depresivo más complejo que los pacientes tratados con ISRS. Por lo tanto, es posible que los pacientes que recibieron IRNS hayan necesitado un tratamiento más prolongado y un nivel superior de adhesión. También se destaca que en ciertos casos los efectos de los IRNS son superiores a los de los ISRS y que ambos tipos de drogas tienen un perfil similar de tolerabilidad.

Entre los IRNS se observó la superioridad de la duloxetine frente a la venlafaxina en términos de adhesión y persistencia terapéutica. Esto se vincularía con los perfiles clínicos y farmacológicos diferentes de ambos agentes. Los pacientes tratados con duloxetine presentaron cuadros más complicados y un nivel mayor de comorbilidades en comparación con los pacientes tratados con venlafaxina. Además, la duloxetine actúa en forma más equilibrada que la venlafaxina sobre los sistemas de neurotransmisión y es empleada en pacientes con dolor crónico. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer la importancia de las diferencias de adhesión y persistencia terapéutica entre ambas drogas. El hallazgo de un perfil similar de adhesión y persistencia entre el escitalopram y los ISRS genéricos es esperable, dadas las características clínicas y farmacológicas similares de ambos agentes. Además, las características de los pacientes que recibieron escitalopram o ISRS genéricos también fueron similares.

En coincidencia con lo informado por otros autores, se halló una asociación entre diferentes factores clínicos y demográficos y la adhesión y persistencia terapéutica. Por ejemplo, la probabilidad de adhesión se asoció con la edad

mayor y la hipersomnia. En cambio, la probabilidad de interrupción fue mayor entre los pacientes con dependencia de sustancias, dolor crónico o antecedente de tratamiento con benzodiazepinas, anfetaminas y opioides, entre otros factores. Se necesita más información para obtener conclusiones respecto de la asociación entre determinados factores y la probabilidad de adhesión o abandono.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacan que la información incluida en la base de datos empleada podría ser incorrecta y generar sesgos. En segundo lugar, el cumplimiento terapéutico se evaluó según la prescripción de los fármacos y no de acuerdo con su consumo real por parte de los pacientes. Finalmente, no se contó con información detallada sobre la gravedad de la depresión y los antecedentes clínicos de los pacientes.

### Conclusión

Tanto la duloxetine como la venlafaxina fueron superiores en comparación con el escitalopram o los ISRS genéricos en términos de adhesión y persistencia terapéutica. Asimismo, la duloxetine fue significativamente superior en comparación con la venlafaxina, aunque se necesitan estudios adicionales que permitan conocer la importancia clínica y económica de este último hallazgo. No se hallaron diferencias entre el escitalopram y los ISRS genéricos en cuanto a la adhesión y la persistencia terapéutica. Debido a la importancia de la adhesión y la persistencia del tratamiento antidepresivo en el TDM, se recomienda aplicar estrategias para mejorarlas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130923](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130923)

## 6 - Validación de los Criterios Diagnósticos de Trastorno del Espectro Autista Propuestos para el DSM-5

Frazier TW, Youngstrom EA, Eng C y colaboradores

Cleveland Clinic, Cleveland, EE.UU.

[Validation of Proposed DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder]

Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 51(1):28-40, Ene 2012

*El autismo abarca un grupo heterogéneo de enfermedades desde el punto de vista sintomático, intelectual y funcional. Estos cuadros tienen prevalencia creciente y suponen un costo significativo, lo cual pone de manifiesto la importancia del diagnóstico y el tratamiento oportunos.*

Un cambio destacable incluido en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) fue la agrupación de determinados diagnósticos incluidos en el DSM-IV-TR, como el síndrome de Asperger bajo la denominación "trastornos del espectro autista" (TEA), lo cual generó discusiones, ya que los familiares de los pacientes con este síndrome manifestaron preocupación por la posibilidad de tratamiento inadecuado. De todos modos, hasta el momento no se cuenta con información que indique una distinción clara entre el síndrome de Asperger y otros trastornos incluidos entre los autismos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la naturaleza de la estructura sintomática del autismo desde diferentes puntos de vista. En primer lugar, se propuso que los síntomas de autismo deben evaluarse en forma dimensional. Esto se vinculó con hallazgos obtenidos en estudios poblacionales y familiares en los cuales los síntomas de autismo tuvieron una distribución generalizada y se observaron rasgos autistas en

diferentes familiares de los pacientes, entre otros resultados. También se destacó la heterogeneidad genética y la variabilidad sintomática en gemelos idénticos. En el segundo punto de vista considerado se concibieron los síntomas como una categoría cualitativamente diferente según la presencia o la ausencia de TEA. Al respecto, en 2 estudios recientes se sugirió la utilidad de la concepción categórica de la enfermedad que resulta en la división entre la presencia o ausencia de TEA. Ambos puntos de vista podrían ser correctos y permitir la conceptualización de los TEA mediante aspectos categóricos y dimensionales. De hecho, en el DSM-5 se incluye la categoría de TEA y dos dimensiones sintomáticas principales adicionales.

En el presente estudio se evaluó la conceptualización del autismo incluida en el DSM-5 mediante la comparación de los modelos categórico, dimensional y un modelo conformado por una variable híbrida latente. Los autores propusieron que los síntomas de autismo pueden representarse mejor mediante modelos híbridos que permitan una distinción categórica e incluyan las dimensiones de interacción y comunicación social (ICS) y de conducta restringida repetitiva (CRR). En segundo lugar, se evaluaron los cambios propuestos en el DSM-5, los cuales incluyen la conformación de los dominios de ICS y CRR y el requerimiento de todos los criterios ICS y de 2 a 4 criterios CRR. Asimismo, entre los criterios del DSM-5 se incluye la necesidad de al menos 2 síntomas específicos por criterio, un criterio de CRR individual y manifestaciones conductuales leves de TEA de alto rendimiento. Los autores valoraron la precisión de la clasificación incluida en el DSM-IV-TR en comparación con la clasificación del DSM-5 y propusieron criterios para incluir en este último 5 y evaluar en revisiones y estudios futuros.

### Pacientes y métodos

La información empleada se obtuvo de la *Interactive Autism Network* (IAN), que incluye un registro disponible en internet para ser completado por las familias de los niños con TEA. En la mayoría de los casos, los TEA fueron diagnosticados por un profesional, mediante la *Autism Diagnostic Interview Revised*, la *Autism Diagnostic Observation Schedule* o ambas herramientas. También se contó con información sobre los síntomas de autismo y la maduración de los hermanos de los pacientes no afectados por TEA. Este último grupo incluyó pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos de ansiedad y del estado de ánimo y trastornos intelectuales, motores y del lenguaje, entre otros cuadros. Los síntomas de autismo fueron evaluados mediante la *Social Responsiveness Scale* (SRS) y el *Social Communication Questionnaire* (SCQ).

Se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio y un análisis de clases latentes destinados a evaluar si los síntomas de autismo podían explicarse mediante una categoría y dos subdimensiones. Dicha categoría se correspondió con la presencia o la ausencia de TEA, en tanto que las subdimensiones fueron los dominios ICS y CRR. Las categorías y las dimensiones se integraron en forma simultánea para conformar un modelo híbrido destinado a evaluar si el diagnóstico de autismo requiere la consideración de las categorías, de las dimensiones o de ambos componentes.

### Resultados

El proyecto de la IAN incluyó la información correspondiente a 14 774 individuos de 2 a 18 años. La mayoría de los pacientes con TEA fueron de sexo masculino, en tanto que la mayoría de los integrantes del grupo de hermanos fue de sexo femenino. La SRS se aplicó en 6 949

individuos, de los cuales 4 248 presentaban TEA y 2 701 no presentaban estos trastornos. El SCQ se aplicó en 14 200 participantes, de los cuales 8 606 tenían TEA y 5 594 no los presentaban. En general, la población evaluada mediante ambas herramientas no difirió significativamente en términos de características demográficas y clínicas. No obstante, la población evaluada mediante la SRS tuvo una edad algo mayor e incluyó una proporción superior de individuos de origen caucásico o no hispánico.

El análisis de clases latentes aplicado a los resultados de la SRS arrojó resultados menos sistemáticos en comparación con el análisis factorial exploratorio. Este último análisis resultó en la división de las características correspondientes al autismo y al funcionamiento social de los pacientes, lo cual coincide con los criterios incluidos en el DSM-5. Dicha división fue aplicada al modelo híbrido, que quedó conformado por dos factores y dos clases. Los resultados obtenidos en la población de hermanos sin TEA fueron similares frente a los resultados obtenidos en la población de pacientes.

Los resultados del modelo híbrido arrojaron un índice de TEA del 63%, el cual coincidió con el índice obtenido al considerar la información aportada por los cuidadores de los pacientes (60%). El grupo de hermanos presentó un índice de TEA del 9%, el cual coincidió con lo esperado. Los puntajes correspondientes a la comunicación social y los manierismos autistas evaluados mediante la SRS difirieron entre los grupos con TEA y sin estos trastornos.

El análisis gráfico de los puntajes de la SRS correspondientes a los manierismos autistas y a la comunicación social indicó el agrupamiento de los resultados según la presencia o la ausencia de TEA. Al considerar el total de participantes, los resultados correspondientes a la comunicación social y a los manierismos autistas en el grupo de pacientes con TEA estuvieron comprendidos entre 45 y más de 100 puntos. El grupo de individuos sin TEA presentó resultados inferiores que variaron entre 35 y 65 puntos. El análisis del subgrupo de individuos sin TEA arrojó resultados similares, aunque los puntajes obtenidos en los pocos pacientes con TEA incluidos en este grupo fueron inferiores. Si bien se observó una coincidencia de puntajes, los grupos con TEA o sin ellos difirieron significativamente al evaluarse los puntajes de la SRS correspondientes a los manierismos autistas y a la comunicación social. La obtención de puntajes bajos en dichos dominios de la SRS se asoció con una disminución de la probabilidad de TEA, en tanto que la obtención de puntajes elevados aumentó la probabilidad de TEA. El análisis de los ítems del SCQ arrojó un patrón similar de resultados en comparación con los obtenidos al considerar los resultados de la SRS.

La aplicación de los modelos híbridos resultó en una clasificación que coincidió con los diagnósticos clínicos en presencia de TEA. En cambio, la aplicación de los modelos híbridos a la población que no había recibido el diagnóstico arrojó una proporción mayor de mujeres con TEA en comparación con lo esperado. Los autores propusieron que las hermanas mujeres de los pacientes con TEA no serían identificadas en forma adecuada por sus cuidadores como afectadas por esta enfermedad. Los pacientes con TEA presentaron maduración más lenta en términos de lenguaje, deambulación y control de esfínteres en comparación con el grupo de hermanos sin TEA. Estas diferencias no resultaron suficientes para realizar el diagnóstico diferencial desde el punto de vista clínico.

Los criterios incluidos en el DSM-IV-TR y en el DSM-5 coincidieron, aunque no en su totalidad. En comparación con el DSM-IV, el DSM-5 presentó un nivel superior de especificidad, lo cual disminuye los falsos positivos. En cambio, el nivel de sensibilidad del DSM-5 fue inferior en

comparación con el nivel de sensibilidad del DSM-IV. Según estimaron los autores, el requerimiento de un síntoma menos correspondiente a la ICS o a la CRR brinda el mejor equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad. Además, el incumplimiento de 2 criterios ICS y de un criterio CRR en la población de mayor edad aumentó la sensibilidad. Dicho hallazgo coincidió con la relación negativa entre la edad de los pacientes y el cumplimiento de los criterios del DSM-5 relacionados con la comunicación no verbal, los vínculos y la conducta repetitiva.

### Discusión

El modelo híbrido propuesto arrojó resultados que coincidieron con los criterios incluidos en el DSM-5 para el diagnóstico de los TEA. Dicho modelo incluyó la distinción categórica entre los pacientes con TEA o sin ellos y una representación dimensional de las dificultades de comunicación social y de la conducta restrictiva y repetitiva. Es necesario contar con estudios que permitan conocer los marcadores biológicos asociados con la presencia o la ausencia de los TEA, entre otras cuestiones.

La unión de los modelos categóricos y dimensionales permite la evaluación cuantitativa de la gravedad sintomática y la estimación de la probabilidad de TEA. Es necesario identificar los parámetros de referencia que puedan aplicarse en la práctica clínica para evaluar los criterios del DSM-5 y valorar esta probabilidad. Los autores destacan que la distinción categórica entre la presencia y la ausencia de TEA no implica la ausencia de variaciones biológicas cuantitativas, las cuales corresponden a otro nivel de análisis.

En coincidencia con los resultados del presente estudio, los hallazgos obtenidos mediante análisis exploratorios indicaron la eficiencia diagnóstica del DSM-5 en los casos de TEA. De todos modos, se destaca la utilidad de disminuir la cantidad de criterios ICS o CRR requeridos con el fin de favorecer la identificación de los pacientes y aumentar la sensibilidad diagnóstica. También es necesario contar con estudios que permitan conocer la influencia de la edad sobre los resultados de la aplicación de los criterios del DSM-5. De acuerdo con los resultados obtenidos, la información aportada por los cuidadores es de menor utilidad para el diagnóstico de los pacientes menores de 7 años, entre otros, lo cual pone de manifiesto la importancia de la evaluación clínica.

Los criterios del DSM-5 fueron más específicos en comparación con los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de los TEA. No obstante, esto puede resultar en la omisión del diagnóstico en individuos que cumplen los criterios del DSM-IV-TR. Es necesario contar con estudios que permitan identificar los pacientes autistas que no cumplen los criterios del DSM-5 y definir a qué trastorno se adaptan sus características clínicas. Finalmente, debería evaluarse el requerimiento de 2 síntomas específicos o más por criterio y la posibilidad de mejoría de la especificidad de los criterios diagnósticos actuales.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que la fuente de información empleada no es representativa de todas las familias afectadas por los TEA. No obstante, la cantidad de datos disponibles resultó más adecuada que la realización de un estudio en una población clínica menos numerosa, cuyos resultados no serían generalizables. Los hermanos no autistas de los pacientes afectados por la enfermedad no conformaron un grupo control adecuado, aunque constituyeron un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedades clínicas diversas. Finalmente, la consideración de la información aportada por los cuidadores ante la aplicación de la SRS y del SCQ constituyó una limitación adicional. La inclusión de la evaluación clínica, entre otras fuentes de información, podría

mejorar la sensibilidad de los criterios diagnósticos del DSM-5 sin necesidad de modificarlos.

### Conclusión

Los resultados obtenidos permiten validar los criterios del DSM-5 y constituyen un punto de partida para realizar investigaciones adicionales. La omisión de algunos criterios diagnósticos incluidos en el DSM-5 podría ser de utilidad para mejorar la identificación de los pacientes con TEA. Dicha mejoría es importante si se considera la prevalencia de estas enfermedades. Dado que muchos pacientes con TEA serán evaluados por primera vez en contextos no especializados, la aproximación diagnóstica, la aplicación de pautas terapéuticas básicas y la derivación al especialista facilitarán la intervención apropiada. Esto se traducirá en un beneficio para los pacientes y los profesionales, ya que permitirá la intervención más oportuna y disminuirá la utilización innecesaria de recursos y los costos de la enfermedad.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/127431](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/127431)

## Novedades seleccionadas

### 7 - La Depresión no Afectaría la Respuesta al Tratamiento con Interferón en Pacientes con Hepatitis

Wackernah RC, Lou M, Park SH

**Clinical Therapeutics** 33(10):1400-1405, Oct 2011

La falta de tratamiento de la infección provocada por el virus de la hepatitis C (VHC) puede resultar en la necesidad de trasplante y en el fallecimiento de los pacientes. Los agentes terapéuticos de elección en estos casos son la ribavirina y el peginterferón alfa. En caso de infección por el VHC de genotipo 1, dichos agentes pueden combinarse con inhibidores de la proteasa. El objetivo del tratamiento es alcanzar la respuesta virológica sostenida, es decir, la ausencia de carga viral detectable una vez transcurridas 24 semanas desde la finalización del tratamiento. Mientras que los pacientes infectados por los genotipos 1, 4 y 6 del VHC requieren 48 semanas de tratamiento, los pacientes infectados por los fenotipos 2 y 3 pueden ser controlados a las 24 semanas de tratamiento.

El tratamiento con interferón puede generar depresión e irritabilidad. Hasta el momento se cuenta con información heterogénea acerca del efecto de la depresión sobre la respuesta virológica sostenida. Según los resultados de un estudio, la depresión aumenta la probabilidad de fracaso terapéutico aunque la infección haya sido provocada por VHC con genotipos favorables. En cambio, otros autores informaron que los pacientes que presentan depresión asociada con el tratamiento con interferón responden mejor a este tratamiento. También se informó una disminución de la depuración viral en pacientes con depresión y la ausencia de relación entre la depresión y la respuesta virológica sostenida.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la presencia de depresión al inicio del tratamiento con interferón, o asociada con él, y la respuesta virológica sostenida en pacientes infectados por VHC con diferentes genotipos. Los autores tuvieron en cuenta variables que afectan la respuesta al tratamiento en forma negativa.

El estudio fue retrospectivo y se llevó a cabo en 101 pacientes con infección por VHC genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 que cumplieron 24 semanas desde el final del tratamiento en marzo de 2011. La obtención de una carga viral menor de 10 UI/ml se correspondió con la respuesta virológica sostenida. Todos los pacientes fueron evaluados al inicio del tratamiento y durante su curso mediante el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), que tuvo como objetivo detectar depresión preexistente, la cual fue corroborada mediante una entrevista clínica estructurada. La depresión de inicio posterior al comienzo del tratamiento se consideró vinculada con el propio tratamiento.

La dosis de peginterferón-alfa-2A fue de 180 µg/semana, en tanto que la dosis de ribavirina fue de 1 000 o 1 200 mg/día, según el peso corporal menor o mayor de 75 kg, respectivamente, con excepción de los pacientes con VHC genotipos 2 y 3, que recibieron 800 mg/día sin importar el peso. En caso de trastorno depresivo mayor se administró citalopram. El tratamiento tuvo una duración de 24 o 48 semanas en presencia de VHC genotipos 2 y 3 o 1, 4 y 6, respectivamente. La falta de respuesta al tratamiento se consideró en pacientes que no alcanzaron la respuesta virológica sostenida o que no presentaron respuesta virológica a las 12 semanas. Al analizar los resultados del tratamiento se consideraron factores que pueden afectarlo, como la edad,

el sexo, el peso, el genotipo de VHC y la carga viral previa al inicio del tratamiento.

El análisis final se llevó a cabo sobre 74 pacientes, en su mayoría de sexo masculino, mayores de 35 años y de origen hispano. La mayoría de los pacientes no presentaba depresión al inicio del tratamiento o luego de su inicio. El 58.1% alcanzó la respuesta virológica sostenida a pesar de la presencia de depresión y de la frecuencia elevada de infección por VHC genotipos 1, 4 o 6. La interrupción del tratamiento debida a la presencia de eventos adversos tuvo lugar en 15 pacientes. Dichos eventos consistieron en la aparición de discrasias sanguíneas, erupciones/psoriasis, vómitos, melena/hematuria y colelitiasis sintomática.

El genotipo de VHC en el grupo de pacientes que alcanzó la respuesta virológica sostenida y presentaba depresión fue 1, 4 o 6 en el 52% de los casos y 2 o 3 en el 27%. La frecuencia de depresión inicial o asociada con el tratamiento en presencia de estos genotipos fue 42% y 26%, respectivamente. La depresión no influyó de manera significativa sobre la probabilidad de alcanzar la respuesta virológica sostenida. En cambio, el origen hispano se asoció con la disminución de la probabilidad de respuesta virológica sostenida, aunque dicha disminución no fue significativa.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la respuesta virológica sostenida en presencia o ausencia de depresión tuvo lugar en el 65% y 54% de los casos, respectivamente. La frecuencia de depresión no difirió significativamente entre los grupos aun ante la consideración de factores como el sexo, la edad, el genotipo viral, el peso y la carga viral previa al inicio del tratamiento.

En el presente estudio se halló una frecuencia inferior de depresión asociada con el tratamiento con interferón en comparación con lo informado en estudios anteriores. Esto podría relacionarse con la ausencia de depresión al inicio del tratamiento en la mayoría de los pacientes, con la cantidad de participantes y con la aplicación sistemática de parámetros de evaluación de la depresión. A propósito, el PHQ-9 es una herramienta autoaplicada, fiable y eficiente, con niveles adecuados de sensibilidad y especificidad para la evaluación de la depresión. La evaluación de los resultados del PHQ-9 por parte de los profesionales toma poco tiempo y es simple, lo cual lo convierte en una herramienta adecuada para ser aplicada en el contexto de la atención primaria de la salud.

Los autores destacan que la población de pacientes que abandonó el tratamiento debido a la aparición de eventos adversos no tenía un nivel elevado de depresión. Si bien en estudios anteriores se informó una asociación entre la respuesta inadecuada al tratamiento y el origen afroamericano de los pacientes, en el presente estudio no se controló esta variable debido a que sólo el 8.1% de los pacientes provenía de ese origen. En cambio, el origen hispano fue tenido en cuenta, ya que se verificó en el 55.4% de los pacientes.

Es posible que los pacientes con depresión hayan evolucionado bien en términos de respuesta virológica sostenida debido al aumento de la frecuencia de las consultas médicas. Si bien no se evaluó en forma directa el cumplimiento terapéutico, los autores suponen que la frecuencia elevada de consultas médicas tuvo un efecto favorable al respecto. Es sabido que la omisión de la toma de las drogas empleadas para el tratamiento de los pacientes con hepatitis C

disminuye notoriamente la posibilidad de respuesta virológica sostenida. Dado que la depresión aumenta la posibilidad de incumplimiento terapéutico, el aumento de la frecuencia de las consultas es importante para asegurar una buena evolución.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacan la inclusión de una cantidad limitada de pacientes y la ausencia de medición de los niveles plasmáticos de las drogas. Si bien es necesario contar con estudios adicionales, los autores sugieren que la presencia de síntomas depresivos puede afectar la respuesta al interferón. Por lo tanto, se recomienda una monitorización cercana de los pacientes.

La depresión no parece afectar la probabilidad de respuesta virológica sostenida en pacientes con hepatitis C.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/127244

## 8 - Eficacia de la Olanzapina en Términos de Continuidad Terapéutica

Chen J, Ascher-Svanum H, Poole Hoffmann V y colaboradores

**Patient Preference and Adherence** 5:547-554, 2011

La eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de un tratamiento se ven reflejadas en los índices de abandono. La escala *Reasons for Antipsychotic Discontinuation/Continuation* (RAD) permite la evaluación de los motivos específicos de interrupción del tratamiento antipsicótico desde el punto de vista de los pacientes y de los profesionales. Según los resultados de un estudio anterior realizado en pacientes esquizofrénicos que presentaban exacerbaciones agudas de la enfermedad, el motivo más importante vinculado con la continuación del tratamiento es la mejoría de los síntomas positivos. Dicho hallazgo tuvo lugar desde la perspectiva de los pacientes y de los profesionales. No obstante, la gravedad inicial del cuadro clínico que presentaban los pacientes pudo haber influido los resultados.

El presente estudio se llevó a cabo para replicar los hallazgos mencionados en pacientes esquizofrénicos con cuadros de gravedad moderada. El objetivo fue evaluar en forma prospectiva los motivos de continuación y abandono del tratamiento con olanzapina en pacientes esquizofrénicos ambulatorios desde la perspectiva de los propios pacientes y de los profesionales tratantes.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, de 22 semanas de duración, en 199 pacientes esquizofrénicos o con trastorno esquizoafectivo, ambulatorios, de 18 a 65 años. El objetivo del trabajo fue evaluar la aplicación de un algoritmo terapéutico para disminuir el aumento ponderal provocado por la olanzapina. Los autores recabaron información sobre los motivos de continuación o interrupción del tratamiento con olanzapina.

Se aplicaron las escalas RAD-1 y RAD-Q. La primera la aplicaron los profesionales con el objetivo de conocer la perspectiva de los pacientes respecto de la continuidad o la interrupción del tratamiento. La escala RAD-Q, en cambio, se empleó con el fin de conocer el punto de vista de los profesionales respecto de los motivos de continuación o abandono del tratamiento antipsicótico. Las escalas incluyen un total de 25 y 18 ítems destinados a la evaluación de los motivos de interrupción o continuación, respectivamente. La evaluación inicial se llevó a cabo con el objetivo de conocer

las razones para interrumpir el tratamiento recibido antes de comenzar el estudio. La aplicación de las escalas al final del estudio o en el momento de la interrupción del tratamiento tuvo el fin de conocer las razones para interrumpir y continuar el tratamiento, respectivamente. Cada motivo de abandono se clasificó según su importancia.

Se contó con la información correspondiente a 191 pacientes, con un promedio de edad de 38.6 años, en su mayoría de sexo masculino y origen caucásico. El puntaje medio de la escala *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S) fue de 4. El 70% de los pacientes completó el estudio. La cantidad de motivos para continuar el tratamiento con olanzapina, según lo informado por los pacientes y los profesionales, fue 8.5 y 7.3, respectivamente.

Los pacientes refirieron como motivos más importantes de continuación del tratamiento, los beneficios sobre el funcionamiento, la percepción de mejorías y los beneficios sobre los síntomas positivos. Según los profesionales, los motivos principales para continuar el tratamiento fueron la mejoría de los síntomas positivos, la percepción de mejoría por parte de los pacientes y los beneficios sobre el funcionamiento. Es decir, los pacientes y los profesionales refirieron los mismos motivos principales para continuar el tratamiento con olanzapina.

La interrupción del tratamiento con olanzapina tuvo lugar en el 30.2% de los pacientes. Menos de la mitad de estos pacientes y de los profesionales tratantes refirieron los motivos de abandono. Los pacientes que no completaron la escala RAD tuvieron una probabilidad superior de ser afroamericanos o hispanos, presentar un cuadro depresivo o de mayor gravedad y un nivel más bajo de calidad de vida en comparación con los pacientes que respondieron a la escala. La cantidad media de motivos de interrupción referida por los pacientes y los profesionales fue 2.3 y 3.7, respectivamente. Los motivos más importantes según los pacientes fueron la aparición de eventos adversos y la mejoría insuficiente o el empeoramiento del cuadro clínico. Según los profesionales, dichos motivos incluyeron la aparición de eventos adversos, el incumplimiento terapéutico y la mejoría inadecuada o el empeoramiento de los síntomas positivos. Los eventos adversos referidos por los pacientes incluyeron los vómitos, la hiperglucemia, el insomnio y las náuseas, entre otros. Los eventos adversos referidos por los profesionales fueron las parestesias en los miembros inferiores, los mareos, la hiperglucemia, la somnolencia y el insomnio.

Antes de iniciar el estudio, el 24.9%, 24.3% y 30.5% de los pacientes recibían risperidona, antipsicóticos típicos u otras drogas, respectivamente. El 88.9% de los pacientes refirió los motivos de interrupción del tratamiento recibido antes de iniciar el estudio. Los pacientes manifestaron una media de 4.1 motivos de interrupción y los cuadros más importantes fueron la falta de mejoría o el empeoramiento de los síntomas positivos, el deseo de intentar el tratamiento con otro antipsicótico y la aparición de eventos adversos, principalmente acatisia y temblor. Los profesionales refirieron una media de 4.6 motivos de abandono del tratamiento anterior. En este caso, los cuadros de mayor importancia fueron el empeoramiento o la mejoría insuficiente de los síntomas positivos, los eventos adversos y el deseo del paciente de intentar el tratamiento con una droga nueva. Los eventos adversos referidos con mayor frecuencia por los profesionales fueron los síntomas extrapiramidales y el aumento ponderal.

Se halló una correlación significativa entre los pacientes y los profesionales en cuanto a las razones más importantes para continuar o abandonar el tratamiento con olanzapina y para interrumpir el tratamiento anterior. Diez de los 70 pacientes que abandonaron el tratamiento anterior lo hicieron



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

debido a la falta de mejoría o al empeoramiento de los síntomas positivos. Seis de estos 10 pacientes continuaron el tratamiento con olanzapina debido a los beneficios de la droga sobre los síntomas positivos. Dichos motivos de interrupción del tratamiento anterior y la continuación del tratamiento con olanzapina se asociaron en forma significativa. Más aún, la interrupción del tratamiento anterior debido al control inadecuado de los síntomas positivos se asoció con una probabilidad 5 veces superior de continuar el tratamiento con olanzapina debido a los beneficios de la droga sobre los síntomas positivos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la continuidad del tratamiento con olanzapina en casos de esquizofrenia se vincula principalmente con su eficacia en términos de mejoría general percibida por los pacientes y mejoría de los síntomas positivos y del nivel de funcionamiento. En cuanto a la interrupción del tratamiento con la droga, los motivos principales fueron la falta de eficacia y la aparición de eventos adversos. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en un estudio anterior realizado con pacientes esquizofrénicos que cursaban exacerbaciones agudas de la enfermedad. En este caso se halló que tanto los pacientes como los profesionales refirieron más motivos para continuar que para interrumpir el tratamiento con olanzapina. Asimismo, en dicho estudio se observó una concordancia entre la perspectiva de los pacientes y de los profesionales. Si bien en el presente estudio se incluyeron pacientes con cuadros menos graves, en comparación con el estudio anterior mencionado, los resultados fueron similares e indicaron que el motivo principal de continuidad del tratamiento con olanzapina es su eficacia. En cambio, el motivo principal de abandono es la falta de eficacia y la aparición de eventos adversos. Los autores sugieren que los motivos de interrupción del tratamiento con olanzapina pueden generalizarse a poblaciones de pacientes esquizofrénicos con cuadros de diferente gravedad.

En coincidencia con lo informado en un estudio anterior, la continuidad o la interrupción del tratamiento antipsicótico se asoció con su eficacia, a pesar de que en general los profesionales consideran que las cuestiones más importantes al respecto son la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento. También se informó que la certeza de control sintomático y el riesgo metabólico se correlacionaron en forma significativa e independiente con las decisiones terapéuticas tomadas por los profesionales. Además, las decisiones terapéuticas se vincularon con el antecedente de respuesta al tratamiento y la gravedad de los síntomas positivos.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca que no todos los pacientes completaron las escalas de evaluación. La naturaleza abierta del tratamiento también podría haber afectado los resultados, en tanto que la exclusión de los pacientes diabéticos disminuyó la posibilidad de generalización de los hallazgos.

El motivo principal de continuidad o de interrupción del tratamiento con olanzapina es su eficacia. La importancia de dicha eficacia tuvo lugar especialmente al considerar la resolución de los síntomas positivos. Los motivos de continuación del tratamiento difirieron en cierta medida de los motivos de abandono. Finalmente, los profesionales y los pacientes coincidieron notoriamente respecto de los motivos de continuación e interrupción del tratamiento con olanzapina.

## 9 - Importancia del Diagnóstico y el Tratamiento de la Depresión en Caso de Epilepsia

Borges Gonçalves E, Cendes F

Archivos de Neuro-Psiquiatria 69(5):775-777, 2011

En caso de epilepsia del lóbulo temporal (ELT) con esclerosis hipocampal es frecuente observar depresión. La frecuencia de depresión depende de la gravedad de la epilepsia y de la localización del foco epileptógeno. La refractariedad al tratamiento con fármacos antiepilépticos se asocia con una prevalencia de depresión de hasta el 50%, aunque algunos autores encontraron prevalencias más elevadas. La ausencia de tratamiento de los episodios depresivos en pacientes con ELT puede asociarse con la disminución del volumen hipocampal, además de afectar la calidad de vida. Si bien en algunos casos se considera que la depresión asociada con la epilepsia se debe a la estigmatización que sufren los pacientes y a las consecuencias de las crisis, este cuadro tiene componentes neurobiológicos, iatrogénicos y psicosociales.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características de los trastornos del estado de ánimo en pacientes con ELT refractaria al tratamiento.

Participaron 25 pacientes ambulatorios atendidos en la clínica de la Universidad de Campiñas (UNICAMP). Todos presentaban ELT refractaria al tratamiento. La media de edad fue 39 años. La refractariedad al tratamiento se definió ante la ausencia de respuesta a la administración de al menos 3 esquemas farmacológicos adecuados. Se llevó a cabo una entrevista psiquiátrica estructurada con el fin de evaluar la presencia de trastornos del estado de ánimo. Además, se aplicaron la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) y el *Beck Depression Inventory* (BDI). La depresión grave se definió ante la obtención de un puntaje mayor de 30 en el BDI, en tanto que la depresión moderada tuvo lugar entre la obtención de 15 a 30 puntos. La MINI se empleó para evaluar el antecedente o la presencia de episodios de depresión mayor y distimia.

Todos los pacientes presentaron hallazgos clínicos y electroencefalográficos de ELT, y eran refractarios a los fármacos antiepilépticos. Todos, menos 2 individuos, tuvieron signos de esclerosis hipocampal en la resonancia magnética. La frecuencia general de trastornos del estado de ánimo en pacientes con ELT fue del 68% (17 de 25 pacientes). De acuerdo con los criterios incluidos en la décima edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), 6 pacientes presentaban distimia, 3 tenían trastorno bipolar y 8 pacientes presentaban trastorno depresivo recurrente. En 4 casos se verificó la asociación con un trastorno orgánico del estado de ánimo. Cinco pacientes depresivos obtuvieron un puntaje mayor de 30 en el BDI, indicativo de un cuadro grave con ideación suicida. El 70.6% de los pacientes con trastornos del estado de ánimo no habían sido diagnosticados previamente y sólo el 29.4% había recibido antidepresivos. El 8% de los pacientes presentó síntomas de depresión y ansiedad, en tanto que el 24% tenía síntomas leves de ansiedad.

La depresión se asoció con un cuadro de epilepsia significativamente más prolongado en comparación con la ausencia de depresión. También se observó una correlación significativa entre el puntaje del BDI y la duración de la epilepsia. No obstante, la frecuencia de las crisis no difirió significativamente entre los pacientes con depresión y sin ella, ni se correlacionó con el puntaje del BDI. Por último, la información obtenida mediante el electroencefalograma y la resonancia magnética nuclear permitió apreciar que la ELT

fue izquierda, derecha y bilateral en 10, 4 y 3 pacientes con depresión, respectivamente.

Existiría una asociación entre la frecuencia y la gravedad de la depresión y la duración de la epilepsia. En cambio, no se observó la misma asociación al considerar la frecuencia de las crisis. Si bien la información disponible al respecto es heterogénea, es posible indicar una relación bidireccional entre la depresión y la ELT. En un estudio reciente realizado en pacientes con ELT, los autores observaron que la atrofia de la sustancia gris fue más generalizada en presencia de depresión en comparación con lo observado en ausencia de ésta. Dicho hallazgo permite sugerir que existen factores biológicos relacionados con la depresión en caso de epilepsia.

Los autores del presente estudio encontraron que la frecuencia y la gravedad de la depresión son superiores en pacientes con ELT izquierdo en comparación con lo observado ante la afectación del lóbulo temporal derecho. Este resultado coincide con lo informado en otros estudios. También se observó que el riesgo de crisis espontáneas aumenta en pacientes con antecedentes de depresión e intentos de suicidio. Asimismo, las comorbilidades psiquiátricas favorecerían la resistencia a los fármacos antiepilépticos y la respuesta inadecuada al tratamiento quirúrgico en caso de ELT. Es posible que los trastornos cerebrales subyacentes a los trastornos del estado de ánimo interactúen con las alteraciones vinculados con la aparición de crisis. Dicha interacción empeoraría a medida que transcurre el tiempo.

Los resultados obtenidos permiten concluir que la depresión es frecuente y está subdiagnosticada en pacientes con ELT refractaria al tratamiento. El cuadro depresivo empeoraría a medida que aumenta la duración de la epilepsia. Aún se desconoce si el tratamiento de la depresión influye en forma positiva sobre la disfunción cerebral o el cuadro clínico asociado con la epilepsia. De todos modos, es evidente que la falta de tratamiento de la depresión afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. Lo antedicho pone de manifiesto la importancia del diagnóstico y el tratamiento adecuado de la depresión en pacientes epilépticos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/127325](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/127325)

## 10 - Los Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina y Serotonina Presentan Adecuada Costoefectividad

Ramírez J, Dueñas H, Galindo R

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES)  
3(3):289-294, 2011

El trastorno depresivo mayor (TDM) genera un gasto económico vinculado con la pérdida de productividad laboral de los pacientes. Esto se debe a su prevalencia elevada y a su asociación con diferentes comorbilidades. El diagnóstico de TDM tiene lugar en presencia de depresión, anhedonia y otros síntomas, como la disminución del interés por las actividades, las variaciones ponderales, los trastornos del sueño y la disminución de la energía y de la autoestima, entre otros. El tiempo necesario para realizar el diagnóstico y la presencia de síntomas físicos son cuestiones que complican el reconocimiento de esta enfermedad que afecta a unos 340 millones de individuos en todo el mundo. Según la

*National Psychiatric Epidemiology Survey 2003*, la presencia de trastornos afectivos tiene lugar en el 9.1% de la población mexicana al menos una vez en la vida. El 5.7% de dichos casos se corresponden con la depresión.

La depresión mayor es una enfermedad crónica caracterizada por un índice elevado de recaídas y recurrencias. Esto se vincula con cuestiones de cumplimiento terapéutico y con la presencia de síntomas residuales, entre otros factores. Como consecuencia de la cronicidad de la depresión se observa una alteración significativa de la calidad de vida de los pacientes y de su desempeño y productividad. Asimismo, la depresión se asocia con un aumento del consumo de alcohol y otras sustancias y de la utilización de los servicios de salud. También se observa un aumento de la morbilidad debido a la asociación entre la depresión y enfermedades como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la diabetes.

Los resultados del estudio *Sequenced Treatment Alternatives for Depression (STAR-D)* indicaron que el índice de eficacia del tratamiento con 40 mg/día del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) citalopram es del 30%. Se sugiere que la eficacia de los antidepresivos que actúan sobre más de un sistema de neurotransmisión como los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) es mayor en comparación con la eficacia de los antidepresivos que actúan sobre un solo sistema de neurotransmisión. Es necesario contar con información sobre la costoefectividad de dichas drogas con el fin de conocer las consecuencias de la diferencia de eficacia sobre el sistema de salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce una asociación entre la depresión y la afección de la salud. Además, se informó que la depresión es más frecuente en mujeres que en hombres y constituye una causa de pérdida de años de vida por discapacidad. La depresión también representa una carga significativa para la sociedad. El costo total de la enfermedad por pacientes es significativamente inferior en caso de estabilidad en comparación con lo observado ante cuadros clínicos inestables. Lo antedicho permite suponer la importancia de las decisiones terapéuticas en términos de eficacia y costos.

Según los resultados de un metanálisis realizado por Machado y colaboradores, los IRNS son los antidepresivos más ventajosos en términos de índices de remisión, seguidos por los antidepresivos tricíclicos (ATC) y, en última instancia, por los ISRS. Dichos agentes se asociaron con índices de remisión del 49%, 44.1% y 37.7%, respectivamente. En este caso la remisión se definió ante la obtención de un puntaje  $\leq 7$  en la *Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)* o  $\leq 12$  en la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*. Dado que los IRNS se asociaron con los índices más bajos de abandono, estos agentes serían los más beneficiosos para tratar a los pacientes con TDM. En otro análisis realizado por los mismos autores se halló que los IRNS son más costoefectivos en comparación con los ISRS y los ATC. Es necesario contar con información sobre el perfil económico de los nuevos antidepresivos con el fin de optimizar el uso de los recursos de salud.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación de costoefectividad entre los ISRS, los IRNS y los ATC desde el punto de vista del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de México (ISSSTE).

Se consideró una población de pacientes de 18 años en adelante, con TDM moderado a grave y un puntaje de 19 en la HAMD o  $\geq 18$  en la MADRS. Los pacientes no debían presentar comorbilidades ni recibir tratamiento farmacológico concomitante. Los antidepresivos evaluados incluyeron los ISRS citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina,

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

los ATC amitriptilina e imipramina y los IRNS duloxetine y venlafaxina.

Para realizar el análisis de costoefectividad se consideró la prescripción de las drogas y se aplicó un modelo de decisiones empleado anteriormente por Machado y colaboradores. El análisis se adaptó a la práctica clínica en el contexto del ISSSTE e incluyó la consideración del tratamiento y de la probabilidad de transición entre las clases de antidepresivos. El período de tratamiento fue de tres meses y los resultados posibles se evaluaron mediante un algoritmo de decisiones que incluyó la consideración del índice de discontinuación debido a la aparición de eventos adversos, de la remisión, del fracaso terapéutico y de la modificación del tratamiento. Para determinar la probabilidad de cada evento se consideró la información obtenida en estudios clínicos y se llevó a cabo una validación de la cual participó un panel de expertos del ISSSTE.

Los pacientes fueron monitoreados durante 4-6 semanas luego del inicio del tratamiento. El éxito del tratamiento se definió luego de cuatro consultas con especialistas. No se consideró el costo de los eventos adversos asociados con la administración de antidepresivos ya que no es considerado significativo. Los pacientes tratados con IRNS recibieron ISRS como agentes de segunda línea, en tanto que los pacientes tratados con ISRS o ATC recibieron ATC o ISRS como agentes de segunda línea, respectivamente.

La evaluación incluyó la consideración exclusiva de los costos médicos directos de adquisición de las drogas, del tratamiento alternativo o adicional debido a falta de eficacia o a eventos adversos y de los gastos adicionales debidos a la interrupción del tratamiento. Los cálculos se efectuaron según la información publicada en el Diario Oficial de la Federación en 2010 y los costos se expresaron en dólares estadounidenses (u\$s). Para llevar a cabo el análisis se definió una dosis media y máxima semanal de las drogas.

Los parámetros relacionados con la evolución de los pacientes incluyeron el abandono, la remisión, el fracaso terapéutico, la internación y el cambio de fármaco. La eficacia del tratamiento fue valorada en términos de índices de remisión, definida ante la obtención de un puntaje  $\leq 7$  en la HAMD o  $\leq 12$  en la MADRS durante un período de hasta seis semanas. En segundo lugar se consideró la tolerabilidad del tratamiento según la interrupción y la falta de eficacia.

Los costos del tratamiento con ISRS, ATC e IRNS correspondientes a un paciente fueron u\$s 5 001, u\$s 4 215 y u\$s 4 078, respectivamente. Los IRNS fueron la opción vinculada con el índice esperado de remisión más elevado. Además, se estimó que la administración de un IRNS en lugar de un ATC o un ISRS se asocia con el ahorro trimestral de u\$s 68 272 y u\$s 367 437 cada mil pacientes, respectivamente. Finalmente, el tratamiento con ATC tuvo un costo significativamente inferior que el tratamiento con IRNS, aunque la eficacia superior de estos últimos los convirtió en la opción más costoefectiva.

Los resultados obtenidos permiten indicar que los IRNS brindan un mayor nivel de efectividad a un costo menor en casos de TDM, en comparación con los ISRS y los ATC. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios anteriores. Si bien no se cuenta con información sobre la costoefectividad del tratamiento de los pacientes con TDM residentes en México, existe información correspondiente a otros países. En general, el parámetro principal de eficacia considerado en los estudios es el índice de respuesta. Los autores del presente estudio consideraron el índice de remisión clínica, ya que es un parámetro importante de eficacia a la hora de tratar a los pacientes con TDM.

Los agentes más costoefectivos para el tratamiento de los pacientes con TDM.

## 11 - La Información sobre los Efectos de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina durante el Embarazo es Insuficiente

Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL

Drug Safety 34(11):1027-1048, Nov 2011

Se estima que hasta el 13% de las mujeres presenta síntomas depresivos en algún momento de su embarazo. En estos casos, la toma de decisiones terapéuticas implica el análisis de los riesgos y los beneficios de la administración de fármacos antidepresivos. El tratamiento de las mujeres con depresión durante el embarazo es importante, ya que la enfermedad puede afectar la salud del niño. En los EE.UU. se observó un aumento de la frecuencia de tratamiento antidepresivo en embarazadas. Por ejemplo, el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumentó desde el 1.5% en 1996 hasta el 6.4% en 2005. Estas drogas son las utilizadas con mayor frecuencia durante el embarazo, aunque la información sobre su seguridad en esta etapa es insuficiente.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar en forma crítica las investigaciones existentes sobre el tratamiento con ISRS en embarazadas. Los autores prestaron especial atención a las cuestiones metodológicas que influyen sobre los resultados obtenidos. Los temas de interés fueron las malformaciones congénitas, los abortos espontáneos, la evolución neonatal y el desarrollo del niño.

Los autores llevaron a cabo una búsqueda en las bases de datos Medline y Embase con el fin de seleccionar estudios de interés y recabar información sobre el uso de ISRS para el tratamiento de las mujeres con depresión durante el embarazo.

Entre las consecuencias de la depresión durante el embarazo se incluyen el aborto, el parto pretérmino, el bajo peso al nacer, el retraso del crecimiento intrauterino y el aumento de la frecuencia de internación neonatal. El potencial de evolución desfavorable aumenta debido a que las embarazadas con depresión tienen menor probabilidad de recibir atención médica y mayor posibilidad de ser fumadoras, consumir alcohol y abusar de sustancias. La obtención de conclusiones definitivas sobre la relación entre la depresión y la evolución del embarazo se ve limitada por la falta de control de factores de confusión. El tratamiento inadecuado de la depresión puede asociarse con tendencia suicida y depresión posparto, con la consiguiente afección del vínculo madre-hijo y de la maduración del niño.

El estudio del tratamiento con ISRS durante el embarazo tiene limitaciones médicas y médico legales. Esto resulta en la disponibilidad mayoritaria de estudios de observación de cohortes y de casos y controles. Los estudios de cohortes requieren la identificación correcta de las mujeres expuestas a la medicación y de un grupo control de pacientes no expuestas. La mayoría de los estudios de cohortes se llevó a cabo mediante la información obtenida por servicios encargados de asesorar sobre el potencial teratogénico de un determinado agente y seguir a las pacientes para evaluar la evolución de su embarazo. Esto supone un sesgo de selección, ya que las características de las mujeres que solicitan dicha información pueden no corresponderse con las de la población general. Otra cuestión a considerar es que, en general, los registros se elaboran según la información aportada en forma voluntaria por las pacientes expuestas a una droga.

Una alternativa a los estudios de cohortes prospectivos son los estudios de cohortes retrospectivos, de realización más simple. No obstante, si la recolección de información tiene

lugar mediante cuestionarios y entrevistas existe la posibilidad de un sesgo de recuerdo. El empleo de bases de datos administrativas y vinculadas con la salud es una alternativa ventajosa, ya que elimina el sesgo de recuerdo y permite evaluar un número significativo de pacientes. No obstante, es posible que no se cuente con información detallada, ya que ésta no fue recabada para efectuar estudios de investigación.

Los estudios de casos y controles son ventajosos en términos estadísticos aunque pueden suponer un sesgo de recuerdo debido a que la información en general se recolecta en forma retrospectiva. A esto se suma un sesgo potencial de respuesta, ya que hasta el 40% de las mujeres se niega a participar en determinados estudios.

Según información preliminar no publicada obtenida por el laboratorio fabricante de la paroxetina, su administración durante el primer trimestre se asocia con riesgo superior de malformaciones congénitas y cardiovasculares en comparación con otros antidepresivos. Con posterioridad se halló una asociación entre el tratamiento con paroxetina y las malformaciones congénitas, pero no las cardiovasculares, aunque otros autores tampoco hallaron la primera asociación o corroboraron ambas. La exposición a la paroxetina se vinculó con malformaciones cardiovasculares específicas, como la obstrucción ventricular derecha y los defectos auriculares septales. Dada la heterogeneidad de la información disponible y las limitaciones de los estudios, no es posible definir una asociación entre la administración de paroxetina y las malformaciones cardiovasculares. Según algunos autores, el tratamiento con otros ISRS, como la sertralina, la fluoxetina y el escitalopram, se asocia con aumento del riesgo de malformaciones congénitas, especialmente cardiovasculares. No obstante, en este caso la información obtenida también fue heterogénea, ya que otros autores no hallaron asociación alguna.

La comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios se ve limitada por la aplicación de definiciones heterogéneas. Además, las mujeres tratadas con ISRS se realizan más estudios de control en comparación con aquellas que no los reciben, lo cual puede aumentar la probabilidad de hallar malformaciones. La probabilidad de internación neonatal también es superior en niños expuestos a los ISRS durante la vida intrauterina. Otra fuente potencial de sesgo son las edades diferentes de evaluación de los niños, que varían entre un mes y 3 años, según el estudio. La falta de protocolos de investigación estandarizados y el empleo de fuentes heterogéneas de información constituyen limitaciones adicionales.

El momento de exposición a las drogas varía entre los estudios. Mientras que en muchos casos se evalúan las exposiciones durante el primer trimestre, en otros estudios la exposición a las drogas tiene lugar durante el tercer trimestre exclusivamente. Las diferencias vinculadas con el momento de exposición a las drogas no fueron evaluadas en profundidad. Otra cuestión a considerar es la falta de información sobre la dosis de ISRS empleada durante el embarazo. En un estudio se halló que el riesgo de malformaciones congénitas ante la administración de paroxetina aumenta al emplear más de 25 mg/día. Este hallazgo debe evaluarse en profundidad pero destaca la importancia de administrar la mínima dosis eficaz de la droga.

En general no se incluyen grupos control de características similares frente a los grupos de pacientes expuestas a las drogas, aunque existen características clínicas, como

la gravedad de la depresión o la presencia de otras enfermedades, que pueden condicionar la elección del antidepresivo. La consideración de factores potenciales de confusión, como la edad, el hábito de fumar y el nivel socioeconómico, tiene lugar en algunos estudios, lo cual es fundamental para comprender los resultados obtenidos.

La asociación entre el tratamiento con ISRS y el riesgo de aborto espontáneo fue evaluada en estudios que arrojaron resultados heterogéneos. Por ejemplo, en un estudio se informó un aumento significativo del riesgo de aborto espontáneo ante la administración de fluoxetina durante el primer trimestre del embarazo. Este hallazgo no pudo corroborarse en otros estudios. Asimismo, otros autores hallaron una asociación entre ambas variables. Los estudios mencionados incluyeron limitaciones metodológicas que impiden la obtención de conclusiones fidedignas, como la inclusión de mujeres que cursaban diferentes etapas del embarazo. Esto no es adecuado, ya que el riesgo de aborto espontáneo disminuye a medida que el embarazo progresa.

Los resultados de un estudio reciente que analizó la información correspondiente a 5 124 mujeres que tuvieron un aborto espontáneo indicaron una asociación significativa entre éste y el tratamiento con ISRS, especialmente con paroxetina. Dicho riesgo aumentó ante la exposición a más de un antidepresivo. También se halló que el riesgo de aborto espontáneo es menor cuanto mayor es la duración del tratamiento antidepresivo antes del embarazo. Esto podría deberse a la disminución de la densidad de receptores serotoninérgicos en el útero asociada con la exposición prolongada a los ISRS.

A la hora de analizar la relación entre los abortos espontáneos y la exposición a los antidepresivos deberían excluirse los casos de aborto provocado. Asimismo, es importante considerar factores potenciales de confusión, como la edad materna, el nivel socioeconómico y la edad gestacional en el momento del aborto, entre otros. La falta de estudios adecuados desde el punto de vista metodológico no permite obtener conclusiones definitivas sobre la relación entre la exposición prenatal a los ISRS y los abortos espontáneos.

La información sobre las consecuencias neonatales de la exposición a los ISRS es heterogénea. Algunos autores hallaron una disminución del peso al nacer y del tamaño correspondiente a la edad gestacional en niños expuestos a los ISRS durante la vida intrauterina. Otro hallazgo asociado con dicha exposición fue el nacimiento pretérmino y la disminución del puntaje de Apgar. Se plantea la posibilidad de que el aumento del riesgo de bajo peso al nacer se vincule con el nacimiento pretérmino de niños con peso normal para la edad gestacional. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

El incremento de la necesidad de internación debido al síndrome de abstinencia a los ISRS o a la dificultad de adaptación, cuadros generalmente leves y autolimitados, también fue hallado en diferentes estudios. Además, se informó una asociación entre la exposición prenatal a los ISRS y el síndrome de hipertensión pulmonar persistente neonatal, aunque el riesgo absoluto fue bajo. El momento y la duración de la exposición a los ISRS durante el embarazo no se evalúan siempre del mismo modo. Esto complica la interpretación de los resultados. Además, los hallazgos fueron heterogéneos respecto de los beneficios de la interrupción del tratamiento antes del parto con el fin de disminuir el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal. A la hora de tomar este tipo de decisiones debe considerarse la salud materna y la administración de tratamientos complementarios que disminuyan el riesgo de empeoramiento de la depresión.

Mientras que en algunos estudios se halló una asociación



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

entre la dosis de ISRS y la alteración de la adaptación neonatal, otros autores no obtuvieron dichos resultados. La dosis de las drogas no es considerada en todos los estudios, lo cual limita la obtención de conclusiones definitivas. Si bien se halló una asociación entre la exposición a los ISRS y la afeción neonatal, la depresión materna también tiene un efecto negativo. Entre otros factores de confusión que deberían considerarse se incluyen la edad materna, el tabaquismo, la cantidad de partos y el origen étnico, ya que pueden afectar los resultados. Dicha consideración no tiene lugar en todos los estudios, lo cual constituye una limitación significativa. Debe tenerse en cuenta que la prematuridad afecta la evolución de los neonatos y se asocia con aumento de la incidencia de trastornos, posiblemente debido a que disminuye la depuración de los ISRS por la inmadurez de las vías metabólicas del neonato.

La realización de estudios prospectivos y retrospectivos permitió evaluar el desarrollo neurológico a largo plazo de los niños expuestos a los ISRS durante la vida intrauterina. Según lo informado, estos pacientes pueden presentar una disminución de la respuesta ante estímulos dolorosos agudos. En cambio, no se hallaron diferencias entre los niños con antecedente de exposición a los ISRS, y sin él, en términos de conductas de externalización, internalización o vinculadas con la atención, el funcionamiento cognitivo y motor, el lenguaje y la conducta en general. No obstante, otros autores hallaron un enlentecimiento del desarrollo psicomotor en niños expuestos a las drogas. La comparación de los resultados obtenidos en los estudios se dificulta ante la aplicación de diferentes herramientas de evaluación y la inclusión de una cantidad limitada de participantes. Otro punto a considerar es el momento de exposición a los ISRS, ya que si ésta tiene lugar durante los períodos críticos de maduración neurológica, puede tener consecuencias más negativas.

Se sugiere que la exposición prenatal a los ISRS no afecta el neurodesarrollo, aunque el diseño de los estudios, los patrones de empleo de ISRS y la edad de los niños durante el seguimiento, entre otras cuestiones, no fueron consideradas en profundidad. Esto dificulta la obtención de conclusiones definitivas. Dada la importancia del sistema serotoninérgico respecto del neurodesarrollo, es necesario contar con investigaciones adicionales.

El estudio de los efectos de los ISRS durante el embarazo presenta limitaciones a pesar de la aplicación de diferentes metodologías. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de analizar los resultados disponibles. Los autores consideran que los estudios que incluyen múltiples evaluaciones estadísticas, como los análisis de subgrupos, tienen un potencial elevado de arrojar resultados azarosos. En segundo lugar, debe tenerse en cuenta la cantidad de participantes incluidas, ya que es necesario contar con una población numerosa con el fin de reconocer diferencias pequeñas pero clínicamente relevantes. En tercer lugar, es importante distinguir los resultados significativos desde el punto de vista estadístico de aquellos desde el punto de vista clínico.

Existen numerosos estudios que indicaron una asociación entre la depresión en sí y la evolución obstétrica desfavorable. Es necesario contar con estudios que permitan conocer la diferencia de evolución entre las pacientes embarazadas y deprimidas que reciben o no tratamiento antidepresivo. Más allá de evaluar los efectos adversos de los ISRS en dichas pacientes, deberían realizarse estudios que permitan apreciar los beneficios del tratamiento. De igual modo, es necesario conocer las dosis óptimas de los ISRS en cada etapa del embarazo y las diferencias entre éstos en términos de seguridad, farmacocinética y farmacodinamia durante el embarazo.

Los resultados del tratamiento con ISRS durante el embarazo fueron evaluados en numerosos estudios. No obstante, muchos de esos trabajos presentan limitaciones metodológicas que deben considerarse a la hora de evaluar los hallazgos. Es necesario contar con investigaciones adicionales sobre el empleo de ISRS durante el embarazo y sus consecuencias.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/127242](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/127242)

## 12 - La Intimidación Durante la Infancia Tiene Consecuencias a Largo Plazo

Meltzer H, Vostanis P, Dennis MS y colaboradores

*European Psychiatry* 26(8):498-503, Nov 2011

La intimidación (*bullying*) es una conducta agresiva que tiene lugar hacia individuos sin capacidad suficiente para defenderse que, en general, son tímidos, temerosos, callados, inseguros, débiles desde el punto de vista físico y de llanto fácil, entre otras características. Los jóvenes que son intimidados por sus pares presentan, a su vez, mayor probabilidad de victimizar a otros y aumento del riesgo de suicidio. Según diferentes autores, las consecuencias a largo plazo de la intimidación frecuente durante la infancia incluyen aumento de la probabilidad de personalidad antisocial, abuso de sustancias y trastornos depresivos y de ansiedad. Estas enfermedades pueden presentarse durante la vida adulta. Los resultados de una revisión sistemática indicaron que la intimidación se asocia con el aumento del riesgo de ideación y conducta suicidas durante la infancia y la juventud. No obstante, la información acerca de las consecuencias a largo plazo de la intimidación en términos de morbilidad psiquiátrica durante la adultez es limitada.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si la intimidación durante la infancia predice los intentos de suicidio durante la vida adulta. Además, se analizaron los mecanismos involucrados en esta asociación.

La información empleada para realizar el presente estudio se obtuvo a partir de los resultados de un estudio llevado a cabo en adultos residentes en Inglaterra en 2007. Se incluyeron 7 461 individuos, que fueron entrevistados por profesionales del *National Centre for Social Research*. La conducta suicida fue evaluada mediante la siguiente pregunta: "¿Alguna vez intentó quitarse la vida mediante la sobredosis de medicamentos o alguna otra estrategia?". La respuesta positiva continuó con la evaluación del momento del intento de suicidio. Para valorar la sintomatología depresiva se aplicó la escala *Common Mental Disorders, que incluyó la versión revisada de la Clinical Interview Schedule (CIS-R)*. En presencia de ideación depresiva grave, se evaluó su duración. La depresión se consideró duradera ante un período mayor o igual a un año. Se recavó información sobre las características demográficas y socioeconómicas de los participantes. Los eventos vitales estresantes fueron evaluados mediante el cuestionario *Stressful Life Events*, que incluyó una pregunta acerca del antecedente de victimización de diferentes tipos, incluida la intimidación y el momento en el cual ésta había tenido lugar.

El recuerdo de los episodios de intimidación vividos durante la infancia disminuyó a medida que aumentó la edad y tuvo lugar en el 25%, 17.5% y 3.7% de los participantes de 16 a 24 años, 45 a 54 años y 75 años en adelante, respectivamente. Se observó una asociación entre el antecedente de intimidación y otras situaciones adversas durante la infancia. Entre las mujeres que refirieron

el antecedente de intimidación durante la infancia se halló aumento de la probabilidad de antecedente de abuso sexual, en tanto que entre los hombres, el antecedente de intimidación se asoció con el antecedente de golpizas.

También se halló una correlación elevada entre el antecedente de intimidación durante la infancia y los intentos de suicidio durante la adultez, aun al considerar factores asociados con el suicidio, como los traumas personales y vinculados con la salud. La depresión fue considerada un mediador entre el antecedente de intimidación durante la infancia y la tendencia suicida durante la adultez. El efecto de la intimidación durante la infancia sobre los intentos de suicidio y la presencia de depresión fue significativo. A su vez, la depresión tuvo un efecto significativo sobre los intentos de suicidio. Finalmente, la intimidación durante la infancia tuvo un efecto indirecto y significativo sobre los intentos de suicidio que estuvo mediado por la depresión.

En coincidencia con lo informado por otros autores, el 28.2% y 22.6% de las mujeres y de los hombres de 16 a 24 años refirieron el antecedente de intimidación durante la infancia, respectivamente. La disminución del índice de intimidación a medida que aumentó la edad de los participantes se relacionó con un sesgo potencial de recuerdo y con el aumento de las libertades otorgadas a los niños en las escuelas durante las últimas décadas. Este último hecho resultaría en el incremento de la prevalencia de intimidación. También se destaca la asociación entre las campañas para disminuir la intimidación en el ámbito escolar y el aumento del reconocimiento y de la denuncia de este problema. Otro punto a considerar es la modificación de la definición de "intimidación". Mientras que en el pasado el término se refería a agresiones físicas y verbales, en la actualidad incluye agresiones psicológicas, indirectas y en entornos diferentes del escolar.

Los correlatos de la intimidación, es decir, el abuso sexual y las golpizas, indican que las víctimas no encuentran alivio fuera del lugar de la agresión. Estos individuos no siempre son débiles, pueden convertirse en víctimas debido a que se encuentran en un entorno de riesgo y ser intimidadores, además de intimidados. Existe una asociación entre la intimidación en el ámbito escolar y el maltrato perpetrado por los padres. Dado que las experiencias adversas o negativas pueden aumentar el riesgo de suicidio, la asociación entre la intimidación y este riesgo era esperable. Es posible que se combinen diferentes experiencias que generan desesperanza, depresión y tendencia suicida. No obstante, la asociación entre la intimidación durante la infancia y la tendencia suicida fue significativa aun al considerar otros factores de riesgo.

En cuanto a los mecanismos involucrados en la asociación entre la intimidación y el suicidio se destaca la desesperanza resultante de la humillación y el rechazo. Las experiencias traumáticas infantiles afectan la memoria autobiográfica y la capacidad para resolver problemas, entre otras consecuencias que podrían mediar la asociación entre la intimidación durante la infancia y el suicidio durante la adultez. Como ya se mencionó, la depresión funciona como un mediador y puede reactivar los sentimientos negativos generados por la intimidación. También se destaca el papel de los factores genéticos. Por ejemplo, se sugirió que el genotipo del transportador de serotonina (5-HTT) actúa como moderador de la asociación entre el abuso durante la infancia y los intentos de suicidio. Otro factor de importancia al respecto es el apoyo social, ya que influye sobre el inicio y el mantenimiento de la depresión. Además, las dificultades interpersonales durante la infancia inhibirían la obtención de habilidades sociales y parecen afectar la autoestima.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la posibilidad de un sesgo de recuerdo mayor a medida que aumenta la edad de los pacientes. En segundo lugar, no resulta sencillo tener en cuenta todos los factores que pueden influir sobre la relación entre el antecedente de intimidación durante la infancia y el riesgo de suicidio durante la vida adulta. Además, no se contó con información detallada sobre las características psicopatológicas de los pacientes durante la infancia. Por último, no existe consenso respecto de los métodos para evaluar el antecedente de intimidación durante la infancia.

La aplicación de programas escolares de prevención de la intimidación es importante. También resulta relevante reconocer la asociación entre la intimidación y otros factores de vulnerabilidad para aplicar estrategias preventivas y terapéuticas integrales. El papel del sistema educativo y de sanidad escolar es fundamental para minimizar las conductas intimidatorias y favorecer la sociabilización no problemática. Ante la detección de un caso de intimidación, la comunidad escolar debe actuar con el fin de brindar apoyo y disminuir el riesgo de autoagresiones y suicidio en la víctima. Los autores del presente estudio destacan la importancia de aplicar psicoterapias específicas que disminuyan las consecuencias de la intimidación a largo plazo. Por ejemplo, las intervenciones destinadas a aumentar la especificidad de la memoria con el fin de disminuir la afectación de la memoria autobiográfica pueden resultar beneficiosas.

La intimidación durante la infancia genera malestar significativo y tiene consecuencias negativas sobre la víctima, que incluyen el aumento del riesgo de suicidio durante etapas posteriores de la vida. Lo antedicho pone de manifiesto la importancia de la aplicación de estrategias para disminuir la intimidación en el ámbito escolar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127429](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127429)

# 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](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm). Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

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

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

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

..... Firma ..... Aclaración .....

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

### con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Extinción Diferencial de los Acontecimientos...	• Dra. P Sierra, Calle Literato Gabriel Miró, nº28, puerta 12, 46009, Valencia, España
1	Predicción y Prevención de la Esquizofrenia...	• Dr. J Klosterkötter. University of Cologne, Department of Psychiatry and Psychotherapy, 50924, Leverkusen, Alemania
2	Comparación de la Rentabilidad de los...	• Dr. H. Ascher-Svanum. Eli Lilly, IN 46285, Indianápolis, Indiana, EE.UU.
3	Desde el Genotipo hasta el Fenotipo...	• Dr. C. Cerami. Vita Salute University, San Raffaele Scientific Institute Hospital, Neurorehabilitation Unit, Department of Clinical Neurosciences, 20127, Milán, Italia
4	Duloxetina en el Tratamiento del Dolor...	• Dr. C. Vandenberg. Center for Clinical Research, Mercer University, GA 30341, Atlanta, Georgia, EE.UU.
5	Adhesión y Persistencia del Tratamiento con...	• Dr. D. E. Faries. Eli Lilly and Company, IN 46285, Indianápolis, Indiana, EE.UU.
6	Validación de los Criterios Diagnósticos de...	• Dr. T. W. Frazier. Cleveland Clinic, Center for Pediatric Behavioral Health and Center for Autism, Cleveland, Ohio, EE.UU.7
7	La Depresión no Afectaría la Respuesta al...	• Dr. S. H. Park. Clinical Psychiatric Pharmacist, University of Southern California School of Pharmacy, CA 90033, Los Angeles, California, EE.UU.
8	Eficacia de la Olanzapina en Términos de...	• Dr. H Ascher-Svanum. Eli Lilly and Company, DC 4133, Indianápolis, Indiana, EE.UU.
9	Importancia del Diagnóstico y el Tratamiento ...	• Dra. E. Borges Gonçalves. Departamento de Neurologia, UNICAMP, 13083-970, São Paulo, São Paulo, Brasil
10	Los Inhibidores de la Recaptación de...	• Dra. Jocelyn Ramírez, Barranca del Muerto 329, 1er. Piso, Col. B. Juarez, México DF, 03900, México
11	La Información sobre los Efectos de los...	• Dr. L. E. Grzeskowiak. Quality Use of Medicines and Pharmacy Research Centre, Sansom Institute for Health Research, University of South Australia, SA 5001, Adelaida, Australia
12	La Intimidación Durante la Infancia Tiene ...	• Dr. H. Meltzer. University of Leicester, Department of Health Sciences, College of Medicine, Biological Sciences and Psychology, LE1 6TP, Leicester, Reino Unido

## 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	¿Cuál es la duración promedio del pródromo de la esquizofrenia?	A) Diez años. B) De 5 a 6 años. C) Un año. D) Un mes.
2	¿Cuál de los siguientes antipsicóticos es más rentable en casos de esquizofrenia?	A) La olanzapina en comprimidos de disolución oral. B) El aripiprazol en comprimidos orales estándares. C) La risperidona en comprimidos orales estándares. D) No hay diferencias de rentabilidad entre los antipsicóticos mencionados.
3	Señale la opción correcta sobre las mutaciones patogénicas de la programulina en caso de degeneración lobular frontotemporal:	A) Hasta el momento se detectaron 70 mutaciones y resultan en neurodegeneración. B) Son responsables del 10% del total de los casos de degeneración lobular frontotemporal. C) Son responsables del 23% de los casos familiares de degeneración lobular frontotemporal. D) Todas son correctas.
4	Señale la opción correcta sobre el tratamiento de los pacientes con dolor crónico:	A) La duloxetina alivia el dolor debido a la mejoría de la depresión comórbida. B) La duloxetina alivia el dolor debido a la mejoría de la ansiedad comórbida. C) La duloxetina no alivia el dolor. D) La duloxetina tiene un efecto terapéutico directo.
5	Señale la opción correcta sobre el tratamiento de los pacientes depresivos:	A) La duloxetina es superior frente a la venlafaxina en términos de adhesión terapéutica. B) La duloxetina es superior frente a la venlafaxina en términos de persistencia terapéutica. C) La venlafaxina siempre es superior frente a la duloxetina. D) Las respuestas A y B son correctas.
6	Señale la opción correcta sobre el diagnóstico de los trastornos del espectro autista:	A) Los criterios del DSM-5 son más específicos que los criterios del DSM-IV-TR. B) Los criterios del DSM-5 son más inespecíficos que los criterios del DSM-IV-TR. C) Los criterios del DSM-5 no difieren frente a los criterios del DSM-IV-TR. D) Los trastornos del espectro autista no se incluyen en el DSM-5.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	De 5 a 6 años.	En estudios efectuados en pacientes que cursan un primer episodio psicótico, el inicio de la enfermedad es precedido por un pródromo que generalmente tiene una duración promedio de 5 a 6 años.	B
2	La olanzapina en comprimidos de disolución oral.	La olanzapina en comprimidos de disolución oral es rentable para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos en comparación con la risperidona y el aripiprazol, sin importar la formulación de estos últimos.	A
3	Todas son correctas.	La cantidad de mutaciones patogénicas de la programulina detectadas hasta el momento asciende a 70. Estas mutaciones son responsables del 10% del total de casos y del 23% de los casos familiares de degeneración lobular frontotemporal. En este caso, la afectación de la expresión de la programulina se traduce en neurodegeneración.	D
4	La duloxetina tiene un efecto terapéutico directo.	La mejoría observada en los pacientes con dolor crónico se debió a un efecto directo de la duloxetina y no a la mejoría de los cuadros comórbidos.	D
5	Las respuestas A y B son correctas.	La duloxetina fue significativamente superior en comparación con la venlafaxina en pacientes con trastorno depresivo mayor en términos de adhesión y persistencia terapéutica, aunque se necesitan estudios adicionales que permitan conocer la importancia clínica y económica de este último hallazgo.	D
6	Los criterios del DSM-5 son más específicos que los criterios del DSM-IV-TR.	Los criterios del DSM-5 fueron más específicos en comparación con los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de los trastornos del espectro autista.	A