

Volumen 12, Número 4, Abril 2010

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

Artículos distinguidos

A - Tratamiento Farmacológico de los Adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
Philip Hazell, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Un Signo Neural de Anorexia Nerviosa en el Sistema de Recompensa Estriatal Ventral
Fladung A, Grön G, von Wietersheim J y colaboradores
American Journal of Psychiatry 167:206-212, 2010..... 9

2 - Recomendaciones Consensuadas de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD) para el Monitoreo de la Seguridad de los Tratamientos del Trastorno Bipolar
Ng F, Mammen O, Berk M y col.
Bipolar Disorders 11(6):559-672, Sep 2009..... 10

3 - Los Comprimidos de Olanzapina de Disolución Oral Mejoran Rápidamente los Síntomas de Excitación en la Fase Aguda del Primer Episodio de Esquizofrenia: Estudio Abierto y Prospectivo
Hori H, Ueda N, Nakamura J y col.
World Journal of Biological Psychiatry 10(4-3):741-745, 2009..... 15

4 - Efecto de la Duloxetina a Corto y Largo Plazo sobre los Síntomas Físicos Dolorosos en Pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada: Resultados de Tres Estudios Clínicos
Beesdo K, Hartford J, Wittchen H y col.
Journal of Anxiety Disorders 23(8):1064-1071, Dic 2009..... 17

5 - Efectos de la Atomoxetina sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en el Contexto de la Clínica Pediátrica: Estudio Naturalista
Bakken R, Paczkowski M, Kelsey D y col.
Current Medical Research and Opinion 24(2):449-460, 2008..... 18

Novedades seleccionadas

6 - La S-Adenosil-Metionina Podría Disminuir la Agresividad de los Pacientes Esquizofrénicos
Strous R, Ritsner M, Weizman A y col.
European Neuropsychopharmacology 19(1):14-22, Ene 2009..... 20

7 - Ventajas de los Antipsicóticos Atípicos Relacionadas con la Capacidad de los Sujetos Esquizofrénicos para Conducir Automóviles
Brunnauer A, Laux G, Zwick S
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 259(8):483-489, Dic 2009..... 21

8 - Un Estudio no Debería Incluir más Hipótesis que las que Pueden Evaluarse en Forma Adecuada según su Diseño (Enseñanzas del Estudio CATIE)
Kraemer H, Glick I, Klein D
American Journal of Psychiatry 166:1222-1228, Nov 2009..... 22

9 - El Dolor Físico Afecta el Resultado del Tratamiento Antidepresivo
Leuchter A, Husain M, Rush A y col.
Psychological Medicine 40:239-251, 2010..... 25

10 - Describen los Beneficios de la Olanzapina en el Tratamiento del Trastorno Bipolar Largo Plazo
Okasha T, Kucukalic A, Treuer T y colaboradores
Current Medical Research and Opinion 25(8):1889-1900, Ago 2009..... 27

Contacto Directo.....29

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

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria.....	A, 2, 4, 9
Cardiología.....	2
Diagnóstico por Imágenes.....	1
Diagnóstico por Laboratorio.....	2
Endocrinología y Metabolismo.....	2
Educación Médica.....	8
Epidemiología.....	7, 8, 10
Farmacología.....	A, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10
Genética Humana.....	6
Gerontología.....	2
Medicina Familiar.....	A, 9
Medicina Farmacéutica.....	A, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
Medicina Legal.....	7
Neurología.....	A, 1
Nutrición.....	1
Obstetricia y Ginecología.....	2
Oncología.....	2
Osteoporosis y Osteopatías Médicas.....	2
Pediatría.....	A, 2, 5
Salud Pública.....	7
Urología.....	2





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Consejo Superior

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

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

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


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Salud Mental

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Honoraria
Amelia Musacchio de Zan

Dirección Científica
Alberto Monchablón Espinoza

Coordinación Científica
Daniela Bordalejo

Comité de Expertos

(en actualización)

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

Fuentes Científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina
Acta 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
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 - Tratamiento Farmacológico de los Adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad



Philip Hazell, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: BMedSc, MBChB, PhD, FRANZCP, Cert Accred Child Psychiatry (RANZCP), Conjoint Professor of Child and Adolescent Psychiatry Thomas Walker Hospital (Rivendell) Child, Adolescent and Family, Mental Health Service, University of Sydney, Sydney, Australia

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/10123013a.htm



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

Abstract

The aim of the paper is to provide an update to a previously published selective review of the recent literature on the pharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adolescents. About one half of children medicated for ADHD will continue to experience sufficient impairment during adolescence to warrant the continuation of their treatment. A smaller number of people with ADHD may require treatment for the first time in adolescence. The academic and social demands of adolescence can exaggerate the impairment caused by attentional problems. Adolescents, more so than children, have activities in the afternoon and evening that will tax their attentional abilities. Stimulant and non-stimulant medications are likely to be as effective for adolescent patients as they are for younger children, provided treatment adherence is satisfactory. Long-acting medications are preferred over immediate release compounds as they provide better coverage of symptoms throughout the day. Patterns of comorbidity with ADHD change from childhood to adolescence and may require a shift in treatment strategy. Picking a time to discontinue treatment should be a decision shared by the clinician and the patient. A negotiated trial off treatment followed by a review can avert premature discontinuation of treatment.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/10123013i.htm

Características del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la adolescencia

La prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) disminuye entre la infancia y la adolescencia. Con frecuencia, esto es atribuido a la maduración de los individuos. No obstante, la observación de una disminución de la prevalencia puede resultar de los criterios empleados para diagnosticar el trastorno. En un estudio longitudinal en el que se incluyeron 128 varones con TDAH se halló que al finalizar la adolescencia sólo el 40% de los participantes reunía los criterios para el diagnóstico del trastorno. No obstante, la afección funcional continuó en el 90% de los casos.¹ Los datos relacionados con la demanda de seguros médicos en los Estados Unidos muestran que

Resumen

El objetivo del presente artículo es brindar una actualización de una revisión selectiva publicada con anterioridad sobre la farmacología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en adolescentes. Cerca de la mitad de los niños con TDAH que reciben tratamiento farmacológico presentarán la afección durante la adolescencia, con una intensidad suficiente para requerir la continuidad del tratamiento. Asimismo, una proporción más pequeña de los individuos con TDAH pueden requerir el inicio del tratamiento durante la adolescencia. Las demandas académicas y sociales de la adolescencia pueden exacerbar el deterioro causado por los trastornos atencionales. Además, en comparación con los niños, los adolescentes realizan más actividades que requieren el empleo de sus habilidades atencionales durante la tarde y la noche. Es probable que los fármacos estimulantes y no estimulantes sean tan efectivos para el tratamiento de los adolescentes como lo son para el tratamiento de los niños, siempre que el cumplimiento terapéutico sea satisfactorio. Los fármacos de acción prolongada son preferidos frente a los de acción inmediata, ya que ofrecen un control sintomático superior a lo largo del día. Debe considerarse que los patrones de comorbilidad con TDAH cambian desde la infancia hasta la adolescencia y pueden requerir la modificación de la estrategia terapéutica. La elección del momento de interrupción del tratamiento debería ser conjunta entre el médico y el paciente. La inclusión del paciente en la decisión de interrumpir el tratamiento, seguida por una reevaluación, puede ser útil para evitar una interrupción prematura.

durante la última década hubo un aumento de la frecuencia del diagnóstico y tratamiento del TDAH en adolescentes.²⁻⁴ Además, el incremento proporcional fue algo superior en la población femenina en comparación con la masculina.^{2,3} Es probable que dicho aumento sea resultado del reconocimiento más adecuado del trastorno,⁴ de la continuidad del tratamiento administrado durante la infancia⁴ y de la disponibilidad de formulaciones de drogas más fáciles de utilizar.

Los individuos con TDAH pueden experimentar un deterioro funcional mayor durante la adolescencia en comparación con la infancia debido al aumento de la demanda de habilidades relacionadas con el funcionamiento ejecutivo. En algunas circunstancias dicha demanda puede dejar al descubierto un

déficit atencional que no era evidente durante la infancia. La presencia de comorbilidades en pacientes con TDAH es la regla. No obstante, el patrón de comorbilidades puede cambiar en la adolescencia, ya que aumenta la probabilidad de aparición de depresión, ansiedad, problemas de conducta y abuso de sustancias. Además, los adolescentes con TDAH tienen una probabilidad más elevada que los adolescentes no afectados de fumar tabaco y marihuana, aunque la frecuencia de consumo de alcohol no es significativamente superior.⁵

Diagnóstico

La mayoría de los adolescentes que sufre el subtipo combinado de TDAH tendrá un diagnóstico definido desde la infancia. En cambio, aquellos con el subtipo de TDAH predominantemente inatento pueden solicitar atención por primera vez durante la adolescencia. La consulta puede estar motivada por la disminución del rendimiento académico o la preocupación debido a la presencia de mal humor, irritabilidad o abuso de sustancias. Al igual que los niños, los adolescentes no informarán la totalidad de los síntomas de TDAH.⁶ Si el adolescente pasa mucho tiempo en su habitación o fuera del hogar los padres tampoco podrán brindar información completa sobre el problema debido a que tienen una oportunidad limitada para observar la conducta de los hijos. Asimismo, los profesores del colegio secundario tienen un contacto limitado con cada estudiante y pueden no estar al tanto de la existencia del problema. Por estos motivos, la información clínica debe ser ampliada mediante la utilización de una herramienta de evaluación de la conducta.

Eficacia

En general se considera que los psicoestimulantes son menos efectivos en los adolescentes que en los pacientes más jóvenes. No obstante, la información es contradictoria. En una revisión sistemática se compararon los efectos del metilfenidato de liberación inmediata sobre los resultados de la aplicación del *Conners Hyperactive Index* a los maestros y padres en estudios realizados con menores de 13 años o de 13 años en adelante.⁷ La magnitud del efecto (ME) de la información brindada por los padres y los maestros fue algo superior para los adolescentes en comparación con los más jóvenes (información brindada por los maestros sobre los niños de hasta 12 años, 9 estudios con 335 participantes, ME aproximada 0.95, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.70-1.10; información brindada por los maestros sobre los mayores de 12 años, 2 estudios con 59 participantes, ME aproximada 1.10, IC95%: 0.10-1.80; información brindada por los padres sobre los niños de hasta 12 años, 7 estudios con 281 participantes, ME aproximada 0.50, IC95%: 0.15-0.85; información brindada por los padres sobre los mayores de 12 años, 2 estudios con 59 participantes, ME aproximada 0.60, IC95%: 0.24-0.96).

Desde 1996 se introdujeron en el mercado formulaciones nuevas de psicoestimulantes para el tratamiento de los pacientes con TDAH (véase Tabla 1 para conocer las fechas de aprobación por la *Food and Drug Administration* [FDA] de los EE.UU.). Existe información sobre la eficacia de algunos de dichos compuestos en los adolescentes. El Adderall®, una mezcla de sales de anfetaminas, es una formulación nueva del Obetrol, droga aprobada por la FDA para el tratamiento de los pacientes que deben cumplir un régimen alimentario. En noviembre de 2001 la FDA aprobó una

versión de liberación sostenida de la droga. En un estudio controlado y aleatorizado con 287 pacientes de 13 a 17 años se administró una de cuatro dosis (10, 20, 30 o 40 mg/día) de Adderall® de liberación prolongada (LP) o placebo.⁸ El grupo que recibió 30 mg/día de Adderall LP® (n = 58) presentó la diferencia más elevada en comparación con el grupo placebo en términos de índice de respuesta evaluado mediante la escala *Clinical Global Improvement* (n = 50) luego de cuatro semanas de tratamiento (70.7% vs. 26.9%, χ^2 cuadrado no informado, $p < 0.001$).

En un estudio aleatorizado sobre el empleo de metilfenidato en formulación de sistema oral de liberación osmótica controlada (metilfenidato OROS, Concerta®) efectuado en 177 pacientes adolescentes ambulatorios (edades entre 13 y 18 años) se halló una disminución superior del puntaje correspondiente a los síntomas de TDAH, según la opinión del investigador, en el grupo que recibió la droga en comparación con el grupo placebo luego de dos semanas de tratamiento (cambio medio -14.93 ± 10.72 vs. -9.58 ± 9.73 , $F_{1,158} = 11.21$, $p < 0.01$).⁹ Los padres de los pacientes también refirieron una disminución sintomática superior en el grupo tratado con la droga en comparación con el grupo control (cambio medio -140.00 ± 10.31 vs. -10.14 ± 100.00 , $F_{1,158} = 7.29$, $p < 0.01$). De acuerdo con los resultados de la escala *Clinical Global Impressions Improvement*, el 52% de los participantes tratados con metilfenidato OROS presentó mejorías superiores o muy superiores. Esto se verificó en el 31% de los integrantes del grupo control.

En un estudio controlado y aleatorizado de diseño cruzado realizado en varones de 16 a 18 años con TDAH y antecedentes de delitos o accidentes de tránsito se halló que los participantes cometieron menos errores debidos a la falta de atención en un circuito de manejo estandarizado durante el día luego de recibir metilfenidato OROS a las 8 de la mañana en comparación con lo observado al administrar placebo (cantidad media de errores 4.6 vs. 7.8, $t = 30.06$, $p < 0.05$).¹⁰

El Metadate CD® es un compuesto diseñado con el objetivo de simular la acción bifásica de la administración de dos tomas diarias de metilfenidato de liberación inmediata. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo de tres semanas de duración realizado en 321 niños y adolescentes¹¹ se halló que el Metadate CD® es superior en comparación con el placebo para reducir el puntaje del *Conners 10-item Global ADHD Index* obtenido al aplicarlo a padres y maestros. El 81% (125 de 154) de los niños tratados con Metadate CD® fue considerado con buena respuesta al tratamiento según el resultado de la escala *Clinical Global Impression Improvement* en comparación con el 50% (78 de 156) de los que recibieron placebo (χ^2 cuadrado no informado, $p < 0.001$). El puntaje mínimo de la escala *Clinical Global Impression Improvement* (\pm EE) en los grupos tratados con Metadate CD® y placebo fue 2.4 ± 0.1 y 3.5 ± 0.1 , respectivamente ($p < 0.001$). Al igual que lo observado para el Metadate CD® el Ritalin LA® fue diseñado para liberar metilfenidato en el torrente sanguíneo en forma bimodal. No obstante, no existe información disponible sobre su eficacia en los adolescentes.

El dexmetilfenidato (Focalin®) sólo contiene el isómero d farmacológicamente activo del metilfenidato y fue creado con el objetivo de disminuir la carga de droga, los eventos adversos y las interacciones farmacológicas. En un estudio sobre la prevención de las recaídas realizado en niños y adolescentes de 6 a 17 años (n = 75) que habían respondido a seis semanas de tratamiento abierto con Focalin® se halló

Tabla 1. Formulaciones de psicoestimulantes aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. para el tratamiento del TDAH desde 1996.

Droga	Componente activo	Fecha de aprobación por la FDA
Adderall®	Sales mixtas de anfetamina	13 de febrero 1996
Concerta®	Metilfenidato	1 de agosto 2000
Methylin ER®	Metilfenidato	5 de septiembre 2000
Metadate CD®	Metilfenidato	3 de abril 2001
Adderall XR®	Sales mixtas de anfetamina	10 de noviembre 2001
Focalin®	d-metilfenidato	13 de noviembre 2001
Ritalin LA®	Metilfenidato	5 de junio 2002
Methylin® masticable	Metilfenidato	15 de abril 2003
Focalin-XR®	Metilfenidato	26 de mayo 2005
Daytrana®	Metilfenidato	6 de abril 2006

que luego de una fase de interrupción de dos semanas de duración la cantidad de individuos que reunieron los criterios de recaída según el resultado de la escala *Clinical Global Impression-Improvement* fue inferior entre los asignados al tratamiento activo en comparación con los que recibieron placebo (6/35 [17.1%] vs. 24/39 [61.5%], chi cuadrado no informado, $p < 0.01$).¹² No existe información específica para los adolescentes sobre la eficacia de las formulaciones de Methylin® o de metilfenidato transdérmico. Hasta el momento, el metilfenidato transdérmico sólo fue aprobado por la FDA para su empleo en niños de 6 a 12 años.

El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina atomoxetina es la única droga no estimulante aprobada específicamente para el tratamiento de los pacientes con TDAH. En un estudio realizado con 142 pacientes de 12 a 18 años con TDAH y depresión comórbida se halló un índice de respuesta superior, definida como la obtención de 1 o 2 puntos en la escala *Clinical Global Impression*, entre los pacientes tratados con atomoxetina en comparación con los que recibieron placebo luego de 9 semanas de tratamiento (33/69 [47.8%] vs. 12/67 [17.9%], $p < 0.001$).¹³ También se observó una disminución superior del puntaje medio de la *ADHD Rating Scale* luego de 9 semanas de tratamiento en aquellos pacientes que recibieron atomoxetina (-13.3 ± 100.0) en comparación con los que recibieron placebo (-5.1 ± 9.9 ; $p < 0.001$). No se llevaron a cabo estudios adicionales acerca del empleo de atomoxetina exclusivamente en adolescentes, aunque en varios trabajos se incluyeron adolescentes. En un análisis de subgrupos de los datos obtenidos en los adolescentes (atomoxetina $n = 107$, placebo $n = 69$) de seis estudios controlados y aleatorizados de diseño similar se halló que la cantidad de pacientes que respondieron a la atomoxetina fue mayor en comparación con la cantidad de los que respondieron al placebo. Dichos resultados se observaron al definir la respuesta como una disminución del 25% del puntaje de la *ADHD Rating Scale* (61% vs. 35.4%, $p < 0.01$) o una disminución de 2 puntos en la escala *Clinical Global Impression* (41.8% vs. 20.6%, $p < 0.01$). La tolerabilidad de la droga fue similar en niños y adolescentes.¹⁴ El envase de la atomoxetina incluye un alerta de seguridad relacionado con la posibilidad de aparición de tendencias suicidas ante su administración. No obstante, la aparición de ideación o conducta suicida durante el tratamiento sólo se observó en una cantidad reducida de pacientes preadolescentes.

En un estudio sobre el empleo del bupropión, un antidepresivo de la clase de las aminocetonas, realizado con 24 adolescentes con TDAH y depresión comórbida se halló que el 62% de los pacientes respondió al tratamiento, según

el resultado de la *Clinical Global Improvement Scale for ADHD*.¹⁵ Los autores de un estudio cruzado a doble ciego realizado con 15 pacientes de 7 a 17 años informaron que el metilfenidato y el bupropión fueron igualmente efectivos para reducir la sintomatología principal del TDAH.¹⁶ No obstante, dicha conclusión es cuestionable, ya que la cantidad de participantes fue insuficiente para demostrar «equivalencia».

En un estudio controlado y aleatorizado sobre el empleo del antidepresivo tricíclico desipramina (ya no disponible en algunos países) realizado con 62 pacientes, de los cuales 20 eran adolescentes, se halló que el 68% de los que recibieron la droga presentaron una mejoría superior o muy superior en comparación con el 10% de los que recibieron placebo ($p < 0.001$) luego de 6 semanas de tratamiento.¹⁷ En un estudio realizado en 41 pacientes, 17 de los cuales eran adolescentes, con TDAH con comorbilidad con un trastorno por tics, también se halló que la desipramina provocó una disminución significativamente superior de los síntomas de TDAH en comparación con el placebo luego de 6 semanas de tratamiento.¹⁸ Además, en un estudio de interrupción aleatorizado y controlado realizado con 23 niños y adolescentes el puntaje medio de la *ADHD Rating Scale* fue significativamente inferior luego de tres semanas de interrupción de la nortriptilina en comparación con el placebo (31 vs. 21, $t = 2.2$, $p < 0.05$).¹⁹ Al final del estudio, el 69% de los pacientes asignados al tratamiento con nortriptilina presentó una mejoría superior o muy superior según el puntaje de la escala *Clinical Global Impressions Improvement* en comparación con el 22% de aquellos asignados de manera aleatoria para recibir placebo (chi cuadrado = 4.7, $p < 0.05$). No obstante, el empleo de antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de los pacientes con TDAH fue restringido debido a la probabilidad de eventos adversos cardíacos graves.²⁰ Si bien el inhibidor reversible de la monoaminoxidasa moclobemida puede ser una alternativa potencialmente útil ante la administración de antidepresivos tricíclicos, no existen estudios controlados sobre su efectividad. Los estudios controlados sobre el uso del agonista alfa clonidina se realizaron en niños pequeños y no existe información específica respecto de su empleo en adolescentes.

En un estudio abierto sobre la administración de quetiapina como complemento del tratamiento con metilfenidato OROS realizado con 24 individuos de 12 a 16 años con TDAH y comorbilidad con trastorno disocial y un nivel significativo de agresión, se halló una disminución significativa del puntaje de la *Swanson, Nolan, and Pelham Checklist* (SNAP) *ADHD*, de la *ADHD Rating Scale* y de los parámetros de evaluación de la agresión luego de cinco semanas de administración de quetiapina (puntaje medio de la SNAP *ADHD* antes de la administración de quetiapina 29.6 [15.4], luego de la administración de quetiapina 21.6 [14.2], $t = 3.4$, $p < 0.01$; puntaje medio de la *ADHD Rating Scale* antes de la administración de quetiapina 32.7 [10.8], luego de la administración de quetiapina 19.4 [9.6], $t = 6.1$, $p < 0.001$).²¹ Las conclusiones sobre el beneficio del tratamiento complementario con quetiapina para resolver los síntomas del TDAH son limitadas por la naturaleza abierta y no controlada del estudio y por la presencia de un trastorno comórbido.

Estrategias terapéuticas

El tratamiento de los adolescentes con TDAH requiere cierta modificación de las estrategias empleadas en pacientes más jóvenes.^{22,23} Los adolescentes tienen un control superior del cumplimiento terapéutico en comparación con los pacientes más jóvenes y existe una disminución de dicho cumplimiento a medida que aumenta la edad.²⁴ El médico puede contrarrestar la falta de adhesión al tratamiento al mostrar interés sobre la experiencia del paciente respecto del TDAH y su tratamiento. Además, la información sobre la demanda de seguros de salud correspondiente a los EE.UU. muestra que la continuidad del tratamiento es superior al administrar formulaciones de liberación prolongada de drogas psicoestimulantes como Ritalin LA®, Concerta® y Adderall LP® en comparación con la administración de compuestos psicoestimulantes de liberación inmediata.²⁵

Durante la tarde y la noche los pacientes adolescentes tienen actividades que demandan atención, como la tarea escolar, las actividades extracurriculares, un trabajo de medio tiempo o conducir un vehículo. En consecuencia, requerirán un tratamiento que les permita realizar dichas actividades. El cálculo de la dosis de las drogas según el peso corporal es de menor utilidad en los adolescentes en comparación con los niños, ya que la dosis requerida puede presentar una variabilidad elevada. A veces, los adolescentes con formas leves de TDAH requieren dosis de psicoestimulantes inferiores en comparación con las utilizadas durante su infancia.²⁶ La disforia inducida por el tratamiento es más frecuente en los adolescentes que en los niños más pequeños. Los adolescentes pueden ser más capaces de integrar sus experiencias subjetivas pero de todas formas se observará falta de cumplimiento del tratamiento a menos que se administren dosis inferiores, se cambie el fármaco por formulaciones de acción prolongada que induzcan menos síntomas de rebote o se reemplace el fármaco por un agente no estimulante.

El tratamiento estimulante durante la infancia no predispone a la aparición de abuso de sustancias durante la adultez, pero no existen pruebas al respecto sobre el tratamiento estimulante durante la adolescencia.²⁷ En un estudio realizado con estudiantes de Detroit, 21/89 (23%) de los que recibieron medicación estimulante refirieron que habían sido abordados para vender, entregar o traficar sus fármacos y 26/89 (29%) admitieron uso indebido de estimulantes.²⁸ Más allá del asesoramiento sobre el uso de drogas, este problema debería ser resuelto mediante el cambio del agente estimulante por una droga no estimulante o por Concerta® que debido a su formulación no puede ser administrada fácilmente por vía intravenosa o nasal.²⁹ La información sobre el beneficio específico del tratamiento farmacológico para reducir los síntomas de TDAH en pacientes con comorbilidad con abuso de sustancias es ambigua. En una revisión se informaron mejorías alentadoras de los síntomas de TDAH obtenidas en estudios abiertos sobre el empleo de pemolina y bupropión. En cambio, en un estudio aleatorizado y controlado no se observaron ventajas significativas al administrar pemolina en comparación con el empleo de placebo.³⁰ En un estudio cruzado pequeño con 16 adolescentes con TDAH en comorbilidad con trastorno por abuso de sustancias se halló que el tratamiento con una formulación de metilfenidato de acción prolongada durante tres semanas provocó una disminución superior del puntaje de las escalas SNAP-IV y *Clinical Global Impression* en comparación con el tratamiento con placebo.³¹ No se informó

una disminución concomitante del nivel de uso indebido de sustancias.

La aparición de depresión o ansiedad moderada a grave es una indicación para interrumpir el tratamiento psicoestimulante. En ausencia de mejorías deberá iniciarse un tratamiento dirigido a solucionar el trastorno comórbido. Una vez alcanzada la remisión de la ansiedad o la depresión y en presencia de afección relacionada con los síntomas de TDAH puede readministrarse el tratamiento psicoestimulante en forma cautelosa. Como alternativa, el tratamiento puede cambiarse por un agente no estimulante. El tratamiento psicoestimulante puede continuarse en presencia de depresión o ansiedad leves. En dichos casos las formulaciones de acción prolongada pueden ser mejor toleradas en comparación con las formulaciones de liberación inmediata, ya que su efecto termina de manera más gradual. Esto se asocia con una probabilidad inferior de síntomas de rebote. La aparición de síntomas psicóticos es una contraindicación para el tratamiento psicoestimulante. Además, el tratamiento con psicoestimulantes o atomoxetina debería suspenderse durante los episodios de manía aguda, ya que se relacionó con la inducción de manía.³²⁻³⁴ La información disponible permite sugerir que la atomoxetina,³⁵ la dexanfetamina³⁶ y el metilfenidato³⁷ pueden emplearse de manera segura y efectiva entre los episodios maníacos para el tratamiento de los pacientes con TDAH en comorbilidad con el trastorno bipolar. Si bien los medios de comunicación informaron un riesgo cardiovascular asociado con el empleo de psicoestimulantes, los datos al respecto son imprecisos. A pesar de no existir información a largo plazo, los estudios sobre los efectos cardiovasculares a corto plazo de las drogas psicoestimulantes indican un aumento no significativo de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial en los adolescentes.³⁸ No es necesario tomar precauciones más allá de la evaluación de rutina de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca a menos que existan indicadores de enfermedad cardíaca preexistente.³⁹

En adolescentes con sintomatología y afección mínima o nula durante un año o más puede considerarse la interrupción del tratamiento. No se informaron síndromes de interrupción asociados con la suspensión de ningún psicoestimulante o de la atomoxetina. No obstante, se recomienda interrumpir el tratamiento con atomoxetina en el lapso de semanas hasta que se disponga de más información al respecto. En cambio, los pacientes con sintomatología persistente deben continuar el tratamiento. Entre las preocupaciones clásicas se incluye la vergüenza social relacionada con la toma de la medicación fuera del hogar, la dificultad (generalmente entre los varones) para ganar peso, la supresión de la espontaneidad y la disforia provocada por el tratamiento. Es útil que estos temas sean evaluados entre el médico y el paciente y no entre el paciente y sus padres. Si el cambio del tratamiento no es adecuado, para solucionar el problema puede hacerse un intento de interrumpir la medicación mediante el consenso con el paciente.

Algunos pacientes requerirán la continuidad del tratamiento durante la adultez. En ámbitos donde la prescripción de psicoestimulantes se restringe a los especialistas el acceso al tratamiento es un problema. El TDAH no es considerado un trastorno importante en los servicios públicos de salud mental de adultos y existen pocos psiquiatras que tratan a estos pacientes en el ámbito privado. Una opción es derivar al paciente a un psiquiatra con experiencia en el tratamiento de niños y adolescentes que además trate adultos. Otra

posibilidad es reemplazar el tratamiento estimulante por drogas no estimulantes que pueden ser prescritas por los médicos generalistas. No obstante, sería preferible aceptar que el TDAH también afecta a los adultos, generalmente se presenta en comorbilidad con otras entidades psiquiátricas y su tratamiento tiene un lugar legítimo en el ámbito de los servicios públicos de atención psiquiátrica ambulatoria de pacientes adultos.

Comentario

Desde la publicación de mi revisión anterior,⁴⁰ otros autores se hicieron eco de la importancia de involucrar a los adolescentes en las decisiones relacionadas con el tratamiento de su TDAH.⁴¹ Existe información de gran aceptación sobre la persistencia del TDAH durante la vida adulta. Esto indica la necesidad de evaluar el curso clínico de los adolescentes con TDAH y su transición a los servicios de atención de adultos.⁴² La presencia de TDAH durante las diferentes etapas de la vida se convirtió en un tema popular discutido en conferencias y talleres. No obstante, aún existe una brecha considerable entre la teoría y la práctica. Desde la publicación anterior hemos visto un estudio controlado sobre la atomoxetina dirigido específicamente a los pacientes adolescentes con depresión comórbida, un estudio controlado sobre el empleo de metilfenidato de acción prolongada en adolescentes con abuso de sustancias comórbido y un estudio abierto sobre la administración complementaria de quetiapina a adolescentes con trastorno disocial agresivo comórbido.¹³ La atomoxetina fue efectiva para el tratamiento de los síntomas principales del TDAH en adolescentes con depresión comórbida. Dicho hallazgo apoya mi afirmación sobre la efectividad similar de las drogas psicoestimulantes y no estimulantes para el tratamiento de los adolescentes o de los pacientes más jóvenes. La información nueva destaca la necesidad de monitorear la

aparición concomitante de abuso de sustancias.²⁸ No existe información convincente sobre la disminución del uso indebido de sustancias en adolescentes con TDAH que reciben tratamiento. El empleo de antipsicóticos atípicos para tratar el trastorno disocial agresivo comórbido es la tercera opción y se ve limitado por el riesgo de aumento ponderal y síndrome metabólico. La aparición de trastornos emocionales durante la adolescencia, como la depresión y la ansiedad, puede requerir un cambio de estrategia terapéutica. La atomoxetina es efectiva en pacientes adolescentes aun en presencia de depresión, pero no provoca mejorías de la sintomatología depresiva.¹³ Por lo tanto se necesitarán otros tratamientos destinados a resolver la depresión. Existen pocas recomendaciones sobre el momento y la forma más adecuados de interrumpir el tratamiento de los pacientes con TDAH durante de la adolescencia o luego de esta etapa. Es probable que la mayoría de las interrupciones terapéuticas sean iniciadas por los propios pacientes.^{24,25}

Conflicto de intereses: El autor recibió honorarios en concepto de conferencista de parte de Pfizer (no relacionados con el contenido de este artículo) y financiación de Eli Lilly por su labor como conferencista. Los empleadores anteriores y actuales del autor recibieron remuneración por su participación en comités de asesoramiento, consultorías, conferencias e investigaciones comisionadas relacionadas con la atomoxetina de parte de Eli Lilly, en comités de asesoramiento, consultorías y conferencias relacionadas con el TDAH de parte de Jansen-Cilag, en comités de asesoramiento relacionados con el TDAH de parte de Shire y Novartis y en investigaciones comisionadas sobre el metilfenidato de liberación prolongada de parte de Celltech.

Recepción: 24/4/2009 - Aprobación: 15/5/2009

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

Bibliografía

- Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157:816-8, 2000.
- Thomas CP, Conrad P, Casler R, Goodman E. Trends in the use of psychotropic medications among adolescents, 1994 to 2001. *Psychiatr Serv* 57:63-9, 2006.
- Castle L, Aubert RE, Verbrugge RR, Khalid M, Epstein RS. Trends in medication treatment for ADHD. *J Atten Disord* 10:335-42, 2007.
- Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Zito J, Johnson M, Liu H, et al. Utilization of pharmacologic treatment in youths with attention deficit/hyperactivity disorder in Medicaid database. *Ann Pharmacother* 42:24-31, 2008.
- Upadhyaya HP, Rose K, Wang W, O'Rourke K, Sullivan B, Deas D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, medication treatment, and substance use patterns among adolescents and young adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:799-809, 2005.
- Smith BH, Pelham WE, Jr., Gnagy E, Molina B, Evans S. The reliability, validity, and unique contributions of self-report by adolescents receiving treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol* 68:489-99, 2000.
- Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 147:165:1475-88.
- Spencer TJ, Wilens TE, Biederman J, Weisler RH, Read SC, Pratt R. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescent patients: a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 28:266-79, 2006.
- Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:82-90, 2006.
- Cox DJ, Humphrey JW, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B. Controlled-release methylphenidate improves attention during on-road driving by adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Board Fam Pract* 17:235-9, 2004.
- Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM, ADHD SG. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 109:E39, 2002.
- Arnold LE, Lindsay RL, Conners CK, Wigal SB, Levine AJ, Johnson DE, et al. A double-blind, placebo-controlled withdrawal trial of dexamethylphenidate hydrochloride in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:542-54, 2004.
- Atomoxetine ADHD and Comorbid Major Depressive Disorder Study Group, Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, Ramsey JL, Carlson C, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:407-20, 2007.
- Wilens TE, Kratochvil C, Newcorn JH, Gao H. Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:149-57, 2006.
- Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:307-14, 2001.

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 - Un Signo Neural de Anorexia Nerviosa en el Sistema de Recompensa Estriatal Ventral

Fladung A, Grön G, von Wietersheim J y colaboradores

University of Ulm, Ulm; University of Bonn, Bonn, Alemania; University of Vienna, Viena, Austria

[A Neural Signature of Anorexia Nervosa in the Ventral Striatal Reward System]

American Journal of Psychiatry 167206-212, 2010

Es posible que la teoría de la dependencia de la inanición sea responsable del mantenimiento de la anorexia nerviosa. Esto podría favorecer la creación de estrategias terapéuticas más adecuadas.

La gran mayoría de los pacientes con anorexia nerviosa presentan un cuadro clínico caracterizado por delgadez extrema, amenorrea e hiperactividad. El trastorno se asocia con un índice de mortalidad elevado y, desafortunadamente, la eficacia del tratamiento farmacológico y psicológico es insuficiente. Si bien la etiología de la anorexia nerviosa es desconocida, se propone la importancia de la interacción entre los mecanismos relacionados con el estrés y la alimentación. En este sentido, una de las características de la respuesta al estrés es la disminución de la ingesta calórica. De acuerdo con la información disponible, la anorexia mental no se refiere a una disminución deliberada de la ingesta de alimentos ni depende de mecanismos de refuerzo. En modelos efectuados con animales de experimentación se observó que los opioides endógenos favorecen la adaptación a la inanición mediante la conservación de los nutrientes y la disminución del índice metabólico. En pacientes con anorexia nerviosa, la afección de dichos mecanismos puede resultar en la aparición de un síndrome de dependencia de la inanición.

Los opioides se encuentran involucrados en los mecanismos de adicción y recompensa. En sujetos con anorexia nerviosa se observó un aumento de la actividad de los opioides endógenos en el líquido cefalorraquídeo. Dicho hallazgo coincide con la importancia del sistema mesolímbico de recompensa relacionada con la enfermedad informada por algunos autores. La activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en presencia de estrés resulta en un aumento de la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que proyectan al estriado ventral. Esas neuronas son condicionadas por estímulos relacionados con los procesos de recompensa. Otro hallazgo a destacar es que la secreción de dopamina en el estriado ventral es estimulada por la secreción de cortisol vinculada al estrés y que dichos procesos contribuirían a la aparición de dependencia de la inanición.

Se demostró que el aumento del nivel de opioides en el área tegmental ventral coincide con un incremento de la liberación de dopamina en el estriado ventral. Si bien la información obtenida al respecto en seres humanos es muy

limitada, puede sugerirse que el sistema de recompensa mesolímbico es importante para el mantenimiento de la anorexia nerviosa. De hecho, los pacientes con anorexia nerviosa presentarían una afección de la función dopaminérgica y del sistema de recompensa. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la actividad del estriado ventral en sujetos con anorexia nerviosa ante la exposición a imágenes de figuras femeninas con peso bajo, normal o elevado. Los autores sugirieron que la afección del sistema de recompensa del estriado ventral en presencia de anorexia nerviosa se vería reflejada en un patrón diferencial de actividad y no en una disminución de la capacidad de respuesta ante determinados estímulos.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 14 mujeres con diagnóstico de anorexia nerviosa que recibían tratamiento ambulatorio o se encontraban internadas. Nueve de las pacientes padecían el subtipo restrictivo de anorexia nerviosa, en tanto que las restantes presentaban conductas de tipo atracón/purga. No se incluyeron pacientes con diagnóstico de bulimia nerviosa. El grupo de referencia estuvo integrado por 14 mujeres sanas de características similares a las pacientes en términos de edad, nivel educativo y lateralidad manual. Todas las participantes fueron evaluadas mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID) con el fin de detectar la presencia de trastornos del eje I. Las preocupaciones respecto del peso corporal se valoraron mediante la escala *Eating Disorder Examination*. Las pacientes con anorexia presentaron un índice de masa corporal significativamente menor en comparación con el grupo control.

El paradigma de evaluación consistió en la exposición de las participantes a 120 imágenes, generadas mediante un sistema computarizado, de la misma mujer desnuda con diferentes índices de masa corporal y en diferentes posturas. Las imágenes fueron clasificadas según el peso corporal bajo, normal o elevado de la mujer mostrada. Se solicitó a las participantes que procesaran cada estímulo de un modo autorreferencial. Es decir, las participantes debían imaginar cómo se sentirían si tuviesen el mismo cuerpo que la mujer de la imagen. Dicho sentimiento de valoró mediante una escala de 1 a 4. También se solicitó a las participantes la estimación del peso corporal de la mujer presentada. La actividad cerebral de las participantes fue evaluada mediante resonancia magnética nuclear funcional (RMNf).

Resultados

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la asignación de un peso corporal a las mujeres presentadas en las imágenes computarizadas. En cambio, ambos difirieron significativamente en lo que se refiere al sentimiento generado por dichas imágenes. En este sentido, las pacientes anoréxicas asignaron puntajes



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

significativamente más positivos a las imágenes correspondientes a las mujeres con bajo peso. Asimismo, mostraron una mayor preferencia por estas últimas en comparación con lo observado ante la exposición a las imágenes de mujeres con peso normal o elevado. Por el contrario, las mujeres sanas evidenciaron preferencia por las imágenes de mujeres con peso normal y no presentaron diferencias en cuanto al tiempo de reacción ante la exposición a las tres categorías de imágenes. En cambio, las mujeres anoréxicas reaccionaron con mayor velocidad ante las imágenes correspondientes a las mujeres con sobrepeso en comparación con las correspondientes a mujeres con peso normal o bajo.

La evaluación mediante RMNf indicó una interacción significativa entre el grupo evaluado y el estímulo aplicado al considerar el sentimiento de las participantes y la estimación del peso de las mujeres presentadas. Dicho efecto significativo tuvo lugar en el estriado ventral bilateral, especialmente al considerar el sentimiento de las participantes ante la exposición a mujeres con peso bajo o normal. En cambio, la comparación de las imágenes de mujeres con sobrepeso frente a las de imágenes de mujeres con peso normal no arrojó resultados significativos al considerar el sentimiento de las participantes o la estimación del peso.

Las mujeres con anorexia nerviosa presentaron un nivel superior de actividad en el estriado ventral al procesar imágenes de mujeres con peso bajo en comparación con lo observado ante la exposición a imágenes de mujeres con peso normal. Asimismo, las mujeres sanas presentaron un nivel superior de actividad en el estriado ventral al procesar las imágenes correspondientes a mujeres con peso normal en comparación con lo registrado ante la exposición a imágenes de mujeres con peso bajo.

El diagnóstico de anorexia nerviosa se asoció con un aumento de la actividad cerebral en respuesta a las imágenes correspondientes a mujeres con peso bajo comparado con lo observado al mostrar imágenes de mujeres con peso normal. En cambio, la exposición de las participantes sanas a imágenes de mujeres con peso normal se asoció con una actividad cerebral más elevada que la registrada ante la exposición a imágenes de mujeres con peso bajo. Dicho hallazgo se verificó sólo en algunas regiones cerebrales.

Discusión

Los hallazgos obtenidos en modelos efectuados en animales de experimentación permiten sugerir que la anorexia nerviosa se asocia con una alteración del patrón de actividad del sistema de recompensa del estriado ventral. La alteración se relaciona con la afección del procesamiento de estímulos visuales asociados con la anorexia. De acuerdo con los resultados del presente estudio, las mujeres con anorexia nerviosa presentan un aumento significativo de la actividad del estriado ventral ante las imágenes de mujeres con bajo peso en comparación con lo observado ante las imágenes de mujeres con peso normal. En cambio, las mujeres sanas mostraron un patrón inverso. No se registraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la estimación del peso de las mujeres presentadas.

Las imágenes de mujeres de bajo peso provocaron el nivel más elevado de actividad en el estriado ventral en las mujeres con anorexia. En cambio, la actividad máxima en el estriado ventral observada en el grupo de referencia se verificó ante la exposición a mujeres con peso normal. Dado que la actividad máxima del estriado ventral no difirió significativamente entre ambos grupos, no es posible afirmar que las mujeres con anorexia nerviosa presenten una disminución de la capacidad de respuesta del estriado ventral. Es más, la diferencia de actividad del estriado ventral ante la exposición a mujeres con peso bajo o normal fue inferior entre las mujeres sanas

en comparación con lo observado en caso de anorexia nerviosa. Esto podría corresponderse con una diferencia cualitativa entre ambos grupos.

En coincidencia con los resultados de estudios previos, las pacientes con anorexia nerviosa respondieron de un modo diferente ante los estímulos según su relación con la enfermedad. De acuerdo con las teorías de dependencia de la inanición de los pacientes con anorexia nerviosa, son importantes las estructuras cerebrales moduladas por los opioides endógenos y la dopamina. De hecho, los opioides endógenos y la dopamina presentan anomalías en caso de anorexia nerviosa. En el estriado ventral, la dopamina modula el apetito, en tanto que los opioides regulan los aspectos hedónicos de las respuestas de recompensa. Según lo informado, los individuos que circunscriben el placer al mantenimiento de la caquexia obtienen una experiencia positiva de la inanición. Esto puede observarse en las comunidades de Internet a favor de la anorexia, en las cuales ésta es el estilo de vida deseado. Es posible que el estímulo empleado en esta investigación haya inducido una experiencia positiva de inanición en las pacientes anoréxicas.

El presente estudio incluye diferentes limitaciones. Por ejemplo, la cantidad de mujeres con anorexia nerviosa de tipo restrictivo o con conductas de tipo atracón/purga fue insuficiente como para evaluar las diferencias entre ambos grupos. Además, los resultados obtenidos no permiten explicar el papel fisiopatológico de la neurotransmisión dopaminérgica respecto de la enfermedad. Son necesarios estudios adicionales para esclarecer dichas cuestiones.

Conclusión

En pacientes con anorexia nerviosa, el sistema de recompensa ubicado en el estriado ventral presenta una activación diferencial relacionada con el procesamiento de estímulos asociados con la enfermedad. Es posible que la teoría de la dependencia de la inanición sea responsable del mantenimiento de la anorexia nerviosa. Esto podría favorecer la creación de estrategias terapéuticas más adecuadas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/112074

2 - Recomendaciones Consensuadas de la *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* para el Monitoreo de la Seguridad de los Tratamientos del Trastorno Bipolar

Ng F, Mammen O, Berk M y colaboradores

University of Adelaide, Adelaida; University of Melbourne, Melbourne, Australia; University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, EE.UU.

[The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Consensus Guidelines for the Safety Monitoring of Bipolar Disorder Treatments]

Bipolar Disorders 11(6):559-672, Sep 2009

El monitoreo de los pacientes con trastorno bipolar debe cumplir la función de detectar comorbilidades médicas y minimizar los eventos adversos de las drogas.

Los sujetos con trastorno bipolar presentan comorbilidades médicas, especialmente obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus, que deben ser consideradas a la hora de aplicar un tratamiento. El monitoreo de estos pacientes debe cumplir la función de detectar dichas comorbilidades y minimizar los eventos adversos de las drogas. Si bien existen parámetros de evaluación efectivos para

detectar dichos cuadros, el control dista de ser satisfactorio. A esto debe sumarse la ausencia de recomendaciones destinadas a orientar a los profesionales para el monitoreo adecuado de los efectos adversos graves de los fármacos generalmente administrados a los pacientes bipolares. Las recomendaciones vigentes fueron elaboradas por la *American Psychiatric Association*, la *Child and Adolescent Bipolar Foundation*, el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* y la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*. No obstante, estuvieron destinadas principalmente a valorar el tratamiento sintomático de los sujetos con trastorno bipolar.

La *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* destinó un grupo de trabajo a la preparación de recomendaciones para el monitoreo de los eventos adversos graves de los estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos atípicos empleados para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar. El objetivo fue permitir un control que favorezca la seguridad y costoefectividad del tratamiento y la detección y prevención de los efectos adversos de las drogas. Las recomendaciones fueron elaboradas para evaluar y prevenir los desórdenes clínicos graves que pueden provocar o agravar los fármacos utilizados en los sujetos con trastorno bipolar. Asimismo, se prestó atención a las interacciones farmacológicas potencialmente graves. El objetivo de la ISBD fue brindar información sobre el monitoreo de la seguridad y de los eventos adversos graves asociados con la administración de las drogas más empleadas en caso de trastorno bipolar.

Formato de las recomendaciones de la ISBD

Las recomendaciones elaboradas por la ISBD incluyen parámetros básicos para el monitoreo de los pacientes bipolares definidos sobre la base de las comorbilidades clínicas más prevalentes y los eventos adversos de los estabilizadores del estado de ánimo. Además, se incluyeron parámetros adicionales a aplicar ante la administración de cada droga. La sección de poblaciones especiales fue incluida para valorar el tratamiento en niños, adolescentes, embarazadas y ancianos y en caso de lactancia materna.

Monitoreo básico de los pacientes bipolares

Los sujetos con trastorno bipolar pueden presentar entidades clínicas que aumentan la morbilidad, mortalidad y discapacidad y el costo del tratamiento. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo son muy prevalentes entre estos pacientes, quienes presentan un índice de mortalidad elevado en comparación con la población general. El síndrome metabólico también tiene una alta prevalencia elevada en los sujetos bipolares y su presencia es un indicador de riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. De acuerdo con lo antedicho, debe preferirse la administración de drogas con una baja probabilidad de provocar reacciones adversas metabólicas y cardiovasculares. Asimismo, es importante monitorear la aparición de eventos adversos y aplicar intervenciones adecuadas. El tratamiento psiquiátrico puede disminuir la mortalidad cardiovascular y general de la población con trastorno bipolar. Por lo tanto, es necesario monitorear la salud física a la hora de tratar a este grupo de pacientes.

Recomendaciones de la ISBD

Al inicio del tratamiento se recomienda medir la circunferencia abdominal, el índice de masa corporal (IMC) y la tensión arterial. Asimismo, debe efectuarse un hemograma completo, un hepatograma, obtenerse el perfil lipídico y medirse el nivel de electrolitos, urea, creatinina y glucemia en ayunas. También es recomendable valorar los antecedentes clínicos y la presencia de tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedad cerebrovascular, hipertensión y diabetes. En

mujeres en edad reproductiva debe considerarse la posibilidad de embarazo e indicarse un método anticonceptivo y medidas de planificación familiar dada la posibilidad de teratogenia. Ante la dificultad de realizar los análisis en ayunas pueden efectuarse en condiciones de no ayuno siempre que se respeten parámetros predefinidos de evaluación.

Los resultados de los análisis mencionados son de gran utilidad ya que permiten detectar enfermedades prevalentes en la población de sujetos bipolares. De este modo pueden realizarse intervenciones efectivas y seleccionarse las drogas a administrar según su perfil de eventos adversos. Se recomienda asesorar a los pacientes para que abandonen el hábito de fumar y el consumo de alcohol y lleven un estilo de vida saludable.

Monitoreo adicional de los efectos adversos de las drogas Litio

La administración de litio puede provocar aumento ponderal y efectos adversos gastrointestinales, renales, neurológicos, endocrinos, cardíacos, dermatológicos y hematológicos. A continuación se discuten los eventos adversos más graves.

El índice terapéutico del litio es estrecho y una variación pequeña de su nivel sérico puede resultar en ineficacia o toxicidad, con consecuencias potencialmente irreversibles. La dosificación adecuada, el monitoreo de los niveles séricos y de la respuesta y los efectos adversos, la educación del enfermo y su familia sobre la aplicación de medidas preventivas y la detección de signos tempranos de toxicidad son fundamentales. Asimismo, deben considerarse los factores de riesgo que presentan los pacientes como la disminución de la excreción renal, la deshidratación y el consumo de otras drogas que interactúan con el litio. El riesgo es aun mayor en los sujetos ancianos o en quienes sufren síndromes neurológicos orgánicos. De todos modos, la administración de dosis efectivas mínimas de litio permite disminuir la probabilidad de toxicidad. Esta última debe detectarse con la mayor rapidez posible para prevenir complicaciones mayores y tratarse como una emergencia médica. Se recomienda guiar las decisiones terapéuticas sobre la base de la sintomatología ya que los niveles séricos pueden ser normales en presencia de toxicidad.

El monitoreo de la función renal es importante ya que el litio puede provocar trastornos a este nivel. Por ejemplo, la droga puede generar una afección renal crónica y progresiva debida a nefropatía tubulointersticial o insuficiencia renal, entre otros cuadros. Además, la suspensión del tratamiento no garantiza la reversión del deterioro. De todos modos, la mayoría de los pacientes que reciben litio no ven afectada su función renal. El daño irreversible generalmente tiene lugar en presencia de creatininemias elevadas. Sin embargo, el deterioro es generalmente lento y permite detectar la afección desde su comienzo. Los factores de riesgo de deterioro renal por litio incluyen el tratamiento prolongado con dosis elevadas, la hipertensión y la diabetes, entre otros. La diabetes insípida nefrogénica (DIN) también es una complicación posible y se manifiesta con polidipsia y poliuria. Según lo informado, el litio es la causa más frecuente de DIN adquirida, especialmente en presencia de tratamiento prolongado y administración simultánea de otros psicofármacos. La interrupción del tratamiento puede asociarse con mejorías, aunque también se informaron casos irreversibles de DIN. En general, la DIN inducida por litio es benigna pero puede ser peligrosa ante la depleción de fluidos. El monitoreo de este cuadro es importante al administrar la droga.

El litio puede provocar hipotiroidismo, especialmente en mujeres y en presencia de autoanticuerpos tiroideos. No obstante, la especificidad de estos marcadores no es elevada para justificar su medición de rutina. Se recomienda monitorear la función tiroidea en pacientes tratados con litio ya que las consecuencias del hipotiroidismo son variadas y

afectan al estado de ánimo. El litio también puede provocar hiperparatiroidismo. Esto resulta en un aumento de la resorción ósea y en hipercalcemia que puede producir complicaciones renales, cardíacas, óseas y neurológicas. Ante el hallazgo de niveles elevados de calcio se recomienda reiterar la medición para confirmar la presencia de hipercalcemia. El aumento de peso provocado por el litio puede afectar la salud de los pacientes y el cumplimiento terapéutico. Esto se verifica especialmente en sujetos con sobrepeso al inicio del tratamiento.

El riesgo de toxicidad por litio aumenta ante la administración concomitante de drogas que incrementan su nivel como los antiinflamatorios no esteroides, los diuréticos tiazídicos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Se recomienda el monitoreo de la litemia durante los primeros dos meses de tratamiento con la droga adicional ya que el aumento del nivel de litio puede demorarse.

Al administrar litio se recomienda agregar la evaluación del nivel del calcio y de tirotrófina (TSH) a la batería inicial de estudios de rutina. Los pacientes con afecciones renales, cardíacas o tiroideas deberán ser derivados para su evaluación por parte de especialistas. De este modo se determinará la necesidad de efectuar evaluaciones adicionales.

La litemia debe solicitarse en estado estacionario y reiterarse hasta que dos mediciones consecutivas arrojen valores dentro del rango terapéutico al administrar la misma dosis. El monitoreo de la litemia deberá reiterarse ante el cambio de dosis. La evaluación de los pacientes a largo plazo incluye el análisis de la litemia y de la función renal cada 3 a 6 meses. Además, se recomienda evaluar el nivel sérico de calcio, TSH y el peso corporal a los 6 meses de tratamiento y luego con una periodicidad anual. Si se diagnostica hiperparatiroidismo deberá reconsiderarse la terapia con litio y derivar al paciente al especialista en endocrinología. El control del estado de ánimo puede ser subóptimo en caso de hipotiroidismo, que puede ser subclínico. El enfermo debe conocer la importancia de evaluar la poliuria, cuya presencia requerirá un análisis adicional más exhaustivo de la función renal. La alianza terapéutica es fundamental para lograr un monitoreo adecuado.

Anticonvulsivos

El valproato y la carbamazepina pueden provocar discrasias sanguíneas, hepatotoxicidad y teratogenia. Además, la carbamazepina se asoció con la aparición de hiponatremia y efectos adversos dermatológicos. En cambio, el valproato puede provocar síndrome de ovarios poliquísticos, aumento de peso, pancreatitis aguda y encefalopatía hiperamoniémica. La lamotrigina produce efectos adversos dermatológicos graves y presenta interacciones farmacológicas con el resto de las drogas.

Entre las discrasias sanguíneas provocadas por la carbamazepina se incluye la leucopenia, la agranulocitosis y la anemia aplásica. La leucopenia se observa generalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y se resuelve con su interrupción. En cambio, la agranulocitosis y la anemia aplásica son infrecuentes pero su inicio es más rápido e impredecible. Por lo tanto, las evaluaciones de laboratorio de rutina no son de mucha utilidad para detectar estos cuadros. Se recomienda tener presente la posibilidad de su aparición para detectarlas oportunamente y advertir al paciente sobre los signos de alarma. El valproato puede provocar trombocitopenia, aunque los cuadros graves que generan

hemorragias significativas son infrecuentes. En general, los cuadros revierten al cesar el tratamiento.

Tanto la carbamazepina como el valproato pueden generar un aumento benigno de enzimas hepáticas. No obstante, ambas drogas se asocian con la aparición de hepatitis idiosincrásica. La carbamazepina es un inductor enzimático y el aumento de las enzimas hepáticas que ocasiona no tiene una relación clara con el daño hepático. Se sugirió que el aumento de 2 a 3 veces del nivel de alanina aminotransferasa es un indicador de hepatitis provocada por drogas. Dado el comienzo rápido de la afección hepática inducida por drogas, la utilidad del monitoreo de la función del hígado es limitada. Por lo tanto, debe prestarse atención a los síntomas clínicos de hepatitis. La hepatitis inducida por carbamazepina es una entidad infrecuente mediada por mecanismos inmunológicos, aparece durante las primeras etapas del tratamiento y se resuelve ante su interrupción.

El valproato provoca con frecuencia un aumento asintomático del nivel de enzimas hepáticas. No obstante, también puede ocasionar daño hepático. La hepatitis provocada por el valproato se presenta generalmente durante los primeros 3 a 6 meses, aunque puede aparecer luego de años de tratamiento. Esto es especialmente notorio en niños menores de 2 años que reciben otras drogas. El efecto sería idiosincrásico y estaría mediado por la droga o sus metabolitos. Su presentación clínica más frecuente se caracteriza por una disminución del nivel de vigilia, ictericia, vómitos, hemorragias, anorexia o edemas.

Tanto la carbamazepina como el valproato y la lamotrigina pueden provocar síndromes mucocutáneos cuya clasificación aún es debatida. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de aparición de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y combinaciones de algunos de estos cuadros. Tanto el síndrome de Stevens-Johnson como la necrólisis epidérmica tóxica pueden ocasionar la muerte del paciente, aunque afortunadamente su aparición es infrecuente. La mayoría de los casos se presentan durante los primeros días de tratamiento. En cambio, las erupciones benignas son más frecuentes, especialmente al administrar lamotrigina, que debe ser titulada con precaución para evitar la aparición de efectos adversos dermatológicos. Esto es especialmente importante ante la administración concomitante de valproato ya que inhibe su metabolismo.

El valproato y la carbamazepina pueden disminuir la densidad mineral ósea y favorecer la aparición de osteoporosis. Estos cuadros aparecerían debido a la aceleración del metabolismo de la vitamina D, a la disminución de la absorción intestinal de calcio o a la aparición de hiperparatiroidismo secundario, entre otros mecanismos. La escasez de información al respecto impide elaborar recomendaciones para el monitoreo de la salud ósea de los sujetos bipolares que reciben estabilizadores del estado de ánimo. No obstante, se sugirió la utilidad de la densitometría ósea, de la medición del nivel de vitamina D, hormona paratiroidea, calcio y fósforo y del asesoramiento de los pacientes destinado a cumplir una dieta adecuada y realizar ejercicio físico.

La hiponatremia se asoció con la administración de carbamazepina y el cuadro clínico depende de su gravedad y duración. La hiponatremia aguda es una emergencia médica ya que puede ocasionar edema cerebral, entre otras complicaciones. En cambio, la hiponatremia crónica permite que el organismo se adapte y la hiponatremia leve es asintomática pero puede provocar una afección neurocognitiva. En general, la carbamazepina ocasiona hiponatremia crónica y asintomática. El cuadro es más frecuente en pacientes ancianos, mujeres en edad reproductiva y enfermos con insuficiencia renal. La detección y el monitoreo de la hiponatremia son fundamentales ya que el cuadro puede agravarse. En presencia de hiponatremia

crónica, el tratamiento debe ser gradual ya que de otro modo puede aumentar el riesgo de desmielinización osmótica.

El incremento ponderal se asoció principalmente con la administración de valproato, aunque también puede observarse al emplear carbamazepina. Asimismo, el valproato puede provocar síndrome de ovarios poliquísticos, aunque su presencia requiere descartar otros factores causales como la hiperprolactinemia y la disfunción tiroidea. La importancia del síndrome de ovarios poliquísticos radica no sólo en cuestiones cosméticas sino en la posibilidad de infertilidad y desórdenes metabólicos. Son necesarios estudios adicionales para corroborar la reversibilidad del cuadro sugerida en algunos trabajos.

La pancreatitis aguda es una reacción idiosincrásica infrecuente relacionada con la administración de valproato. El cuadro es más frecuente en niños pero no se relacionaría con el sexo, la duración del tratamiento y los niveles séricos de la droga. Debido a que puede provocar la muerte del paciente, la posibilidad de pancreatitis aguda debe tenerse presente en caso de dolor y distensión abdominal, vómitos o fiebre.

La encefalopatía hiperamoniémica inducida por el valproato es infrecuente pero potencialmente fatal y puede presentarse en ausencia de hiperamoniemia. En general aparece en días a semanas de iniciado el tratamiento aunque puede observarse una vez transcurridos meses o años. La presentación clínica es variada e incluye afección cognitiva, confusión, disminución del nivel de conciencia, irritabilidad y agitación, entre otros síntomas. Algunos autores recomiendan monitorear los niveles séricos de amoníaco ante la aparición de síntomas neurológicos.

En cuanto a las interacciones farmacológicas de estas drogas, se destaca que el valproato puede aumentar los niveles de lamotrigina mediante la inhibición de su metabolismo hepático. Esto resulta en un aumento del riesgo de síndrome de Stevens-Johnson, aun en presencia de terapia concomitante con inductores enzimáticos. Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con el 50% de la dosis de lamotrigina ante la administración concomitante de valproato. La eficacia de los anticonceptivos puede verse disminuida al administrarse simultáneamente carbamazepina debido a la inducción de su metabolismo hepático.

La ISBD recomienda tener en cuenta la posibilidad de eventos adversos graves y reacciones idiosincrásicas al realizar la evaluación clínica de los sujetos tratados con anticonvulsivos. Además de los análisis de laboratorio básicos, se sugiere evaluar los antecedentes hematológicos y hepáticos de los pacientes. Asimismo, se recomienda monitorear la aparición de irregularidades menstruales durante la administración de valproato cada tres meses el primer año y luego con periodicidad anual. En presencia de oligomenorrea o hiperandrogenismo deberá realizarse una ecografía pélvica. El monitoreo cardiovascular es similar al aconsejado en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Al administrar carbamazepina se recomienda realizar un control de laboratorio de rutina mensual durante los primeros tres meses seguido por un control anual. Los pacientes deben ser advertidos sobre la necesidad de consultar inmediatamente ante la aparición de eventos adversos dermatológicos.

Las recomendaciones para preservar la salud ósea son importantes al administrar carbamazepina o valproato. Asimismo, los sujetos con mayor riesgo deben ser evaluados mediante densitometría. La determinación de los niveles séricos de las drogas debe realizarse en al menos dos oportunidades durante la primera etapa de tratamiento para definir la dosis óptima para cada paciente. La carbamazepina es un inductor enzimático y aumenta su propio metabolismo y el de otras drogas. Esto debe considerarse a la hora de evaluar el estado clínico de los enfermos. El empleo de lamotrigina requiere advertir a los pacientes sobre la

posibilidad de reacciones dermatológicas y la importancia de la consulta médica inmediata ante la aparición de síntomas sospechosos.

Antipsicóticos atípicos

Las recomendaciones se enfocan al tratamiento con aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. La cuestión más importante a considerar al administrar estas drogas es el riesgo de efectos adversos metabólicos y cardíacos y de hiperprolactinemia. Los efectos adversos metabólicos de los antipsicóticos atípicos incluyen el aumento de peso, las dislipidemias, la diabetes y, en menor medida, la hipertensión secundaria al incremento ponderal. La probabilidad de aumento de peso es máxima al administrar olanzapina, intermedia al emplear risperidona y quetiapina y baja ante la administración de aripiprazol o ziprasidona. Si bien pueden observarse dislipidemias y diabetes mellitus en ausencia de incremento ponderal, el riesgo relativo es similar al de este último para las diferentes drogas. La administración de antipsicóticos atípicos puede provocar cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. La aparición de diabetes se relacionaría con factores predisponentes subyacentes y puede ser reversible o no.

Los antipsicóticos atípicos también tienen efectos adversos cardíacos asociados con la afección miocárdica o con trastornos en la repolarización. Asimismo, es posible observar alteraciones autonómicas como la hipotensión ortostática. La miocarditis y la miocardiopatía son entidades infrecuentes pero potencialmente fatales, especialmente al administrar clozapina. La prolongación del intervalo QT corregido (QTc) aumenta el riesgo de taquiarritmias ventriculares, como *torsades de pointes*, con consecuencias graves. El sertindol y la ziprasidona son los agentes que más riesgo de prolongación del intervalo QTc ocasionan. En general, las *torsades de pointes* se observan en presencia de otros factores de riesgo de arritmias como el sexo femenino y las enfermedades cardíacas estructurales. Se recomienda evaluar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y evitar la administración de antipsicóticos atípicos proarrítmicos en caso de riesgo elevado. Algunos autores recomiendan la realización de electrocardiogramas de rutina, aunque su utilidad es cuestionada.

Los antipsicóticos pueden generar hiperprolactinemia debido al antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂. El cuadro puede ser sintomático y caracterizarse por la aparición de irregularidades menstruales y galactorrea, entre otros síntomas. Además se propuso que a largo plazo la hiperprolactinemia puede generar tumores hipofisarios y cáncer de mama. La risperidona es el agente atípico que mayor riesgo de hiperprolactinemia ocasiona. La administración de dosis altas de olanzapina y de ziprasidona también puede provocar hiperprolactinemia aunque menos acentuada en comparación con lo observado ante el empleo de risperidona.

En general, los antipsicóticos atípicos tienen un perfil hematológico favorable salvo la asociación entre la administración de clozapina y la aparición de agranulocitosis. Los efectos adversos extrapiramidales pueden ser provocados por los antipsicóticos atípicos aunque en menor medida en comparación con lo observado al administrar agentes típicos. Las drogas que más síntomas extrapiramidales producen son las que tienen mayor afinidad por los receptores D₂, es decir, la risperidona, la ziprasidona y el aripiprazol. La velocidad de aumento de la dosis y los factores individuales también determinan el riesgo de síntomas extrapiramidales. El evento más grave de este tipo es la distonía aguda grave de las vías respiratorias, pero es un suceso infrecuente. La mayoría de las distonías tienen lugar durante las primeras 24 a 48 horas de tratamiento y la administración de anticolinérgicos resulta efectiva para solucionar estos cuadros.

Con excepción de las precauciones necesarias ante la administración de clozapina, no existen recomendaciones adicionales para el monitoreo de los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos más allá de los parámetros de rutina ya mencionados. La administración de clozapina es infrecuente en sujetos bipolares. No obstante, si se administra deben tomarse las precauciones necesarias y monitorear la aparición de complicaciones cardíacas, metabólicas y hematológicas.

Los autores recomiendan la evaluación mensual del peso corporal durante los primeros tres meses de tratamiento seguida por un control trimestral hasta el final del tratamiento. La tensión arterial y la glucemia deben evaluarse cada tres meses durante el primer año y luego con periodicidad anual. En cuanto al perfil lipídico, se recomienda su evaluación a los tres meses de iniciado el tratamiento y luego con intervalos de un año. Los pacientes diabéticos pueden evaluarse de manera adecuada mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada. En presencia de factores de riesgo metabólico o cardiovascular el monitoreo deberá ser más estricto. La evaluación de la historia clínica y los antecedentes familiares sirve para estimar el estado cardíaco de los pacientes. En caso de prolongación del intervalo QTc se recomienda evitar la administración de ziprasidona. La presencia de factores de riesgo de arritmias implica la necesidad de un monitoreo cardiológico más minucioso. Los síntomas sugestivos de hiperprolactinemia indican la necesidad de medir el nivel de prolactina plasmática y disminuir la dosis o cambiar de agente si el cuadro no se revierte.

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes

La administración de estabilizadores del estado de ánimo a niños y adolescentes requiere la consideración de las particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas características en este grupo etario. Los niños menores de 10 años pueden presentar un aumento del metabolismo hepático de las drogas y, en consecuencia, requerir dosis más elevadas. Los mecanismos relacionados con este hallazgo no son claros pero se sugiere un nivel elevado de actividad de las enzimas del citocromo P450. Asimismo, los niños presentan un contenido de agua corporal mayor que los adultos con el consiguiente aumento del volumen de distribución de las drogas. La farmacocinética del litio no difiere significativamente en los niños de los adultos, aunque su vida media disminuye debido al aumento del índice de filtración glomerular. Esto implica la necesidad de administrar dosis más elevadas de la droga, aunque se recomienda comenzar el tratamiento con dosis bajas.

Los niños en edad preescolar tienen un riesgo más elevado de efectos adversos al recibir psicofármacos en comparación con los niños más grandes y los adolescentes. Se recomienda prestar especial atención a la aparición de efectos adversos cognitivos y sedación ya que pueden afectar el desempeño escolar. Los anticonvulsivos y la hiperprolactinemia pueden afectar al tejido óseo. Además, es posible observar síndrome metabólico. Se desconoce el efecto de las drogas sobre el crecimiento y la maduración cerebral. Según lo informado, el litio puede provocar enuresis y la hepatitis inducida por valproato es más frecuente en niños pequeños que en poblaciones de mayor edad. La administración de antipsicóticos a los niños y adolescentes puede asociarse con un riesgo mayor de síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia, sedación, aumento ponderal y efectos adversos metabólicos. La hiperprolactinemia puede ser difícil de detectar debido a la escasez de síntomas que presentan los niños. No obstante, sus consecuencias son potencialmente graves e incluyen el riesgo de osteoporosis y cáncer de mama.

Se recomienda el empleo de estabilizadores del estado de ánimo con precaución en niños y adolescentes. Además, deben elegirse agentes con un perfil favorable de efectos adversos a largo plazo. La comunicación con el paciente y la familia y el monitoreo semestral mediante evaluaciones de rutina son

cuestiones fundamentales al administrar valproato o antipsicóticos atípicos. La administración de valproato o carbamazepina puede requerir medidas para la protección de la densidad ósea.

Embarazo y lactancia

A la hora de evaluar el tratamiento farmacológico de las mujeres con trastorno bipolar durante el embarazo y el período de lactancia deben considerarse los riesgos y beneficios de cada caso en particular. El litio es teratogénico y provoca efectos adversos neonatales como la toxicidad y la depresión neurológica. Por ejemplo, el riesgo de anomalía de Ebstein es 20 a 40 veces superior en los niños expuestos al litio durante la vida intrauterina en comparación con la población general. Su excreción en la leche materna se caracteriza por niveles bajos y una frecuencia limitada de complicaciones neonatales, aunque la información al respecto es escasa.

El valproato y en menor medida la carbamazepina pueden provocar malformaciones graves. La exposición al valproato se asoció con la aparición de anomalías del tubo neural y malformaciones cardíacas, entre otras, especialmente ante el empleo de dosis elevadas. También se informaron desórdenes cognitivos a largo plazo y trastornos del espectro autista en niños expuestos al valproato durante la vida intrauterina. Los efectos adversos de la carbamazepina son menos frecuentes pero es necesario contar con información adicional al respecto. Según lo informado, la administración de ácido fólico disminuye el riesgo de anomalías del tubo neural y puede ser beneficiosa para reducir la probabilidad de este tipo de malformación al emplear carbamazepina. La *American Academy of Pediatrics* considera que la administración de valproato o carbamazepina es compatible con la lactancia materna.

La utilización de lamotrigina podría asociarse con la aparición de malformaciones como hendidura palatina y desórdenes del neurodesarrollo. El embarazo se asocia con un aumento de la depuración de la lamotrigina y con la necesidad de incrementar la dosis. Hasta el momento no se informaron efectos adversos relacionados con la lactancia materna ante la administración de lamotrigina.

La información respecto del uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo es limitada. Según lo informado, la olanzapina aumenta el riesgo de bajo peso al nacer y de derivación a unidades de cuidado intensivo neonatal. No obstante, no es posible definir una relación causal. Del mismo modo, la información sobre los efectos de la administración de antipsicóticos atípicos durante la lactancia es escasa. En general no se informaron efectos adversos al respecto. Sin embargo, se recomienda evitar la utilización de clozapina y, en menor medida, olanzapina durante la lactancia debido al riesgo de eventos adversos graves. Es de utilidad efectuar un monitoreo clínico y de laboratorio para detectar efectos adversos de las drogas en los lactantes.

La decisión de administrar tratamiento farmacológico durante el embarazo y la lactancia debe tomarse junto con las pacientes y sus familiares de acuerdo con los riesgos y beneficios de cada caso. Según lo informado, la suspensión de la terapia farmacológica se asocia con recaídas que tienen consecuencias sobre la salud de los niños. La planificación del embarazo es una estrategia útil para minimizar los riesgos de desestabilización de la enfermedad y de la exposición del niño a las drogas. Asimismo, el empleo de métodos anticonceptivos efectivos es fundamental a la hora de prevenir embarazos en mujeres con trastorno bipolar en edad reproductiva.

Adultos mayores

Los adultos mayores presentan un riesgo más elevado de eventos adversos farmacológicos debido a cuestiones farmacocinéticas y farmacodinámicas relacionadas con la edad. En general, la vida media de las drogas es más prolongada y el

volumen de distribución es menor para las drogas hidrofílicas pero aumenta en caso de sustancias lipofílicas como los anticonvulsivos. La depuración de las drogas es menor debido a la disminución del flujo sanguíneo hepático y renal y del volumen y metabolismo hepático. Además, al verse afectada la capacidad de unión proteica puede aumentar la cantidad de droga libre en plasma. Los cambios farmacodinámicos resultan en la aparición de eventos adversos ante la administración de dosis menores en comparación con las habituales.

Debido a los factores mencionados, la dosis de litio requerida por los ancianos es menor que la correspondiente a poblaciones más jóvenes. Asimismo, la disminución de la depuración del litio aumenta la probabilidad de eventos adversos y toxicidad. A esto debe sumarse la frecuencia elevada de polimedicación, que aumenta el riesgo de interacciones nocivas. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis en esta población de pacientes. También debe considerarse que los ancianos presentan una mayor predisposición a padecer efectos adversos como sedación, fatiga y afección neurológica y cardíaca, entre otros.

La depuración de la carbamazepina, el valproato y la lamotrigina se encuentra disminuida en la población anciana. Esto se relaciona con un aumento de la frecuencia de eventos adversos, que pueden observarse ante la exposición a dosis menores de las drogas en comparación con lo observado en individuos más jóvenes. La carbamazepina puede provocar mareos, ataxia y trastornos cognitivos que favorecen la confusión y las caídas. La osteopenia y la osteoporosis también se asocian con el tratamiento con carbamazepina o valproato en pacientes ancianos. Otros efectos adversos problemáticos en esta población son los cardiovasculares. En este sentido se destaca que la carbamazepina puede provocar bradiarritmias por lo cual es necesario efectuar un monitoreo electrocardiográfico. La dosis debe ser menor en comparación con la empleada en poblaciones más jóvenes. La administración de valproato requiere el monitoreo de los parámetros de coagulación si el paciente recibe aspirina y anticoagulantes. Debido a la disminución de la depuración de la droga, la fracción libre en plasma es elevada y la medición de los niveles séricos puede subestimar la exposición al agente activo. Al igual que el valproato, la lamotrigina tiene un perfil favorable de eventos adversos.

Los ancianos también son más susceptibles a los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos. Se recomienda evaluar la aparición de prolongación del intervalo QTc si se administra ziprasidona ya que los ancianos presentan más factores de riesgo de dicho efecto adverso. Si bien se sugirió un aumento del riesgo de afección cerebrovascular no es posible establecer una relación causal. También se halló un incremento de la mortalidad en ancianos tratados con antipsicóticos atípicos y la *Food and Drug Administration* realizó una advertencia al respecto.

Se recomienda elegir la droga a administrar según la condición médica del paciente y el perfil de efectos adversos del compuesto. Es necesario vigilar la aparición de toxicidad ante la administración de litio. Esto incluye la afección cardíaca, al igual que se observa ante la administración de carbamazepina. El tratamiento a largo plazo con valproato o carbamazepina requerirá mantener un estilo de vida saludable que promueva la salud ósea. También puede considerarse la administración de vitamina D y el monitoreo mediante densitometría.

Consideraciones prácticas

La implementación de las recomendaciones elaboradas por la ISBD requiere un sistema de atención comprometido con el cuidado de los enfermos. Los psiquiatras son responsables de la comunicación de las decisiones terapéuticas y de los riesgos del tratamiento a los pacientes. No obstante, el monitoreo de la seguridad del tratamiento puede ser realizado por personal

menos especializado con el objetivo de maximizar la utilización de recursos. El empleo de registros médicos computarizados puede ser de utilidad para tener presente la necesidad de monitoreo, que deberá ser pautado en forma clara y responsable. La aparición de un efecto adverso relacionado con la administración de una droga requiere que el profesional evalúe los riesgos y beneficios del tratamiento y realice los cambios y las derivaciones necesarias. Ante la imposibilidad de realizar un monitoreo adecuado se recomienda elegir las drogas con el menor riesgo de iatrogenia posible. Asimismo, deben aprovecharse los recursos externos como la colaboración de la familia y de los cuidadores de los pacientes.

Conclusiones

La ISBD elaboró recomendaciones para el monitoreo de la seguridad del tratamiento con el propósito de brindar recursos para los profesionales a cargo de los pacientes con trastorno bipolar. La aplicación de las recomendaciones deberá adaptarse a las características de cada contexto de atención. No obstante, la utilización de un sistema de monitoreo clínico bien definido es clave para brindar un tratamiento adecuado y seguro.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/109650

3 - Los Comprimidos de Olanzapina de Disolución Oral Mejoran Rápidamente los Síntomas de Excitación en la Fase Aguda del Primer Episodio de Esquizofrenia: Estudio Abierto y Prospectivo

Hori H, Ueda N, Nakamura J y colaboradores


University of Occupational and Environmental Health, Kytakyushu, Japón

[Olanzapine Orally Disintegrating Tablets (Zyprexa Zydis®) Rapidly Improve Excitement Components in the Acute Phase of First-Episode Schizophrenic Patients: An Open-Label Prospective Study]

World Journal of Biological Psychiatry 10(4_3):741-745, 2009

La presentación de comprimidos de disolución oral de olanzapina es una alternativa efectiva para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que cursan una fase aguda de la enfermedad, especialmente en presencia de síntomas de agitación.

Los cuadros de agitación psicomotriz son frecuentes y requieren una intervención urgente ya que suponen un riesgo físico para el profesional y los pacientes. Además, afectan la relación terapéutica y el bienestar del enfermo. Los pacientes psicóticos que presentan cuadros de agitación y excitación aguda deben recibir tratamiento de inmediato. En muchos casos se administran antipsicóticos por vía intramuscular como el haloperidol o la levomepromazina. No obstante, la utilización de la vía intramuscular supone desventajas como ser considerada coercitiva, la disminución del cumplimiento terapéutico a largo plazo debido a la aparición de efectos adversos como los síntomas extrapiramidales con los antipsicóticos convencionales. En estudios previos se informó que la formulación líquida de risperidona resulta eficaz y bien tolerada en sujetos con cuadros agudos de esquizofrenia. Dicha eficacia se relaciona con su efecto sobre el sistema dopaminérgico.

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

La olanzapina es una droga de primera línea para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, posee un efecto antipsicótico potente y una baja incidencia de efectos adversos. En diferentes estudios se demostró que la olanzapina es adecuada para el tratamiento agudo de los individuos con esquizofrenia que presentan cuadros de excitación, agitación psicomotriz y agresividad. Existe una formulación de olanzapina en comprimidos de disolución oral que posee las mismas propiedades farmacológicas que la convencional. No obstante, permite una absorción más rápida y una detección plasmática más temprana de la droga. De acuerdo con lo antedicho, los comprimidos de disolución oral de olanzapina serían adecuados para el tratamiento agudo de los sujetos esquizofrénicos que presentan cuadros de excitación y agitación psicomotriz. Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia clínica de los comprimidos de olanzapina de disolución oral en pacientes que presentan cuadros agudos de esquizofrenia. Se prestó especial atención a los síntomas de excitación y agitación psicomotriz y al cumplimiento terapéutico.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 53 pacientes de 17 a 73 años que reunían los criterios para el diagnóstico de primer episodio de esquizofrenia según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV), sin antecedentes de abuso o dependencia de alcohol o drogas. Un total de 27 participantes eran del sexo masculino. Todos recibieron monoterapia con 10 mg/día de olanzapina en forma de comprimidos de disolución oral. La dosis se adecuó según la respuesta clínica de los pacientes y sólo se permitió el agregado de lorazepam al esquema terapéutico, lo que tuvo lugar en el 21% de los casos.

Los pacientes fueron evaluados mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component* (PANSS-EC: excitación, hostilidad, conducta alucinatoria, falta de cooperación y pobre control de impulsos) y la *PANSS-Complementary Items* (PANSS-CI: ira, dificultad para postergar la gratificación, inestabilidad del humor). El cumplimiento terapéutico y la aceptación del tratamiento se valoraron mediante la escala *Nursing Assessment of Medication Acceptance* (NAMA). Para evaluar la aparición de síntomas extrapiramidales se empleó la *Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale* (DIEPSS). La respuesta al tratamiento se definió en presencia de una disminución de al menos el 30% del puntaje de la PANSS-EC.

Resultados

Completaron la investigación 48 pacientes (90.5%). Luego de 28 días de estudio el 71.6% de los participantes presentó respuesta al tratamiento. Las dosis medias de olanzapina al inicio y al final del estudio fueron 13.0 ± 4.6 y 14.0 ± 5.9 mg/día, respectivamente. Los puntajes de la PANSS-EC y de la PANSS-CI disminuyeron significativamente luego de 3 días de tratamiento con los comprimidos de disolución oral de olanzapina (19.1 ± 4.8 el día 0 a 9.2 ± 5.1 el día 28). En cuanto al puntaje de la escala NAMA, su disminución fue significativa dentro de los primeros 7 días de tratamiento (de 11.3 ± 4.1 el día 0 a 7.9 ± 2.9 el día 28). Los puntajes de la DIEPSS al inicio y al final del estudio fueron 0.5 ± 1.5 y 0.2 ± 0.6 , respectivamente. Luego de 28 días de tratamiento se verificó un aumento significativo del peso corporal, el índice de masa corporal y de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol. Por último, no se verificaron cambios en la glucemia.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración de comprimidos de disolución oral de olanzapina resulta en una mejoría rápida de los síntomas de excitación y agitación presentes en pacientes con cuadros agudos de esquizofrenia.

Asimismo, se verificó una disminución del puntaje de la escala NAMA que coincidió con el alivio sintomático. Es decir, la utilización de olanzapina resultó en una mejoría del cumplimiento terapéutico y del cuadro clínico de excitación.

Los hallazgos coinciden con lo informado en otras investigaciones donde la administración de olanzapina resultó en una disminución significativa de la agitación durante un período de seguimiento de 24 horas. Puede sugerirse que la olanzapina es una droga adecuada para el tratamiento de los pacientes que presentan cuadros de agitación aguda.

En un estudio realizado en 2007 se halló que la administración de 20 mg/día de comprimidos de disolución oral de olanzapina es eficaz y segura en caso de agitación psicomotriz grave. Dicha eficacia tuvo lugar durante las primeras 6 horas de tratamiento. En otro trabajo, la mejoría estadísticamente significativa provocada por el tratamiento con olanzapina se verificó mediante las escalas PANSS-EC y *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) desde las primeras 2 horas posteriores a la administración. Asimismo, los síntomas positivos mejoraron 24 horas luego de iniciado el tratamiento. Escobar y col. (2008) sugirieron que la monoterapia con olanzapina en caso de psicosis y agitación aguda resulta útil en los servicios de emergencia. Según lo observado por Hatta y col. (2008), la mejoría de los cuadros de agitación aguda resulta equivalente al administrar comprimidos de disolución oral de olanzapina o solución oral de risperidona. No obstante, el empleo de olanzapina se asoció con un mejor perfil de eventos adversos. Además, la elección de los comprimidos de disolución oral de olanzapina puede facilitar el tratamiento y mejorar su cumplimiento debido al modo de administración. Dicho hallazgo coincide con los resultados del presente estudio obtenidos al aplicar la escala NAMA. Dado que el cumplimiento terapéutico es una cuestión importante al tratar pacientes esquizofrénicos ya que afecta el éxito del tratamiento, el empleo de comprimidos de olanzapina de disolución oral puede ser de gran utilidad. Esto se debe a que mejora la aceptación al permitir un tratamiento efectivo con pocos eventos adversos y una vía de administración simple y discreta.

La administración de olanzapina no provocó un cambio del puntaje de la escala DIEPSS. Por lo tanto, el tratamiento no provocó la aparición de síntomas extrapiramidales. No obstante, generó un aumento significativo pero moderado del peso corporal, el índice de masa corporal y el nivel plasmático de colesterol y triglicéridos luego de 4 semanas de tratamiento. Debe destacarse que en un estudio reciente se observó que los comprimidos de disolución oral de olanzapina provocan menor incremento ponderal en comparación con la formulación oral clásica. Es posible que esto se deba a la disminución del período de interacción de la olanzapina con los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} y 5-HT₃ en el tracto gastrointestinal. El presente estudio fue abierto y observacional y se realizó en una población escasa y heterogénea de pacientes. Son necesarios ensayos adicionales aleatorizados y a doble ciego efectuados en poblaciones más numerosas que permitan corroborar los resultados obtenidos.

Conclusión

La olanzapina es una droga eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los individuos esquizofrénicos que cursan una fase aguda de la enfermedad. Dicha eficacia se verificó especialmente en lo que respecta a la agitación y la excitación psicomotriz. Además, el empleo de comprimidos de disolución oral de olanzapina puede mejorar el cumplimiento terapéutico.

4 - Efecto de la Duloxetina a Corto y Largo Plazo sobre los Síntomas Físicos Dolorosos en Pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada: Resultados de Tres Estudios Clínicos

Beesdo K, Hartford J, Wittchen H y colaboradores

Technische Universitaet Dresden, Dresde, Alemania; Community Research Group, Cincinnati, EE.UU.

[The Short- and Long-Term Effect of Duloxetine on Painful Physical Symptoms in Patients with Generalized Anxiety Disorder: Results from Three Clinical Trials]

Journal of Anxiety Disorders 23(8):1064-1071, Dic 2009

El trastorno de ansiedad generalizada se asocia con la presencia de síntomas físicos dolorosos de diferente gravedad. El tratamiento con duloxetina a corto y largo plazo provoca una mejoría de dichos síntomas.

Si bien el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es una de las alteraciones psiquiátricas observadas con mayor frecuencia en el ámbito de la atención primaria, los pacientes no siempre son diagnosticados y tratados de manera adecuada. Esto podría deberse a que la ansiedad es un síntoma referido sólo por el 13% de los sujetos con TAG que solicitan atención médica. En cambio, es habitual que los pacientes informen síntomas somáticos, especialmente dolor (35%). La cronicidad y la naturaleza de los síntomas que presentan los sujetos con TAG se asocian con una afección significativa del desempeño social, laboral y familiar y con una utilización elevada de los recursos de salud.

La asociación entre el TAG y los síntomas físicos dolorosos se informó en diferentes estudios. De hecho, se sugiere que el dolor es un síntoma específico de dicho trastorno que tiene consecuencias negativas significativas como la disminución de la calidad de vida y el aumento de la discapacidad y de la utilización de servicios de salud, entre otras. Por lo tanto, resulta necesario contar con una estrategia para el tratamiento de los pacientes que presentan TAG y dolor.

La duloxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina que resulta útil para el tratamiento de los individuos con TAG. Asimismo, la droga es eficaz en caso de dolor asociado a entidades como la neuropatía diabética, la fibromialgia y la depresión. En estudios recientes se informó que la administración de duloxetina es efectiva para aliviar los síntomas somáticos y la gravedad del dolor en caso de TAG. En la presente investigación se analizaron los resultados obtenidos en tres estudios clínicos con el objetivo de obtener información sobre las características de los síntomas dolorosos que presentan los pacientes con TAG y su modificación ante la administración de duloxetina.

Pacientes y métodos

Se incluyó la información obtenida en estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y en fase III. Los estudios 1 y 2 fueron a corto plazo, tuvieron una duración de 10 semanas y se llevaron a cabo en un total de 840 pacientes. Los participantes del estudio 1 recibieron una toma diaria de 60 o 120 mg de duloxetina o placebo. En el estudio 2 se emplearon dosis flexibles de 60 a 120 mg/día de duloxetina o placebo. En el estudio 3 participaron 887 pacientes, se analizó la prevención de recaídas a largo plazo y se incluyó un período de tratamiento abierto con 60 a 120 mg/día de duloxetina. Aquellos sujetos que respondieron al tratamiento durante la fase abierta fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir duloxetina o placebo durante el período de continuación. Cada una de dichas fases tuvo 26 semanas de duración. Además, se incluyó un período de interrupción y seguimiento de 3 semanas de

duración. En todos los casos, el objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de duloxetina en caso de TAG. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAMA) y la escala *Clinical Global Impressions of Improvement* (CGI-I).

Se incluyeron sujetos de 18 años como mínimo que reunían los criterios para el diagnóstico de TAG incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Dicho diagnóstico se llevó a cabo mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Los pacientes debían presentar un cuadro de gravedad al menos moderada de acuerdo con el puntaje de la escala *Clinical Global Impressions of Severity* (CGI-S). También se aplicó la subescala de ansiedad de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) y la *Covi Anxiety Scale* (CAS). Además, se empleó la *Raskin Depression Rating Scale* (RDR) con el fin de asegurar el predominio de los síntomas de ansiedad frente a los síntomas de depresión. Por último, el dolor se evaluó mediante seis escalas analógicas visuales (EAV).

Resultados

Se incluyó una muestra de 1 727 pacientes. El puntaje medio inicial de la EAV correspondiente al dolor general, a las cefaleas y a la dorsalgia fue 32.9, 26.7 y 28.5, respectivamente. Asimismo, se obtuvo un puntaje medio de 26.6, 27.5 y 37.1 puntos al evaluar el dolor de hombro, la interferencia con las actividades cotidianas y la duración del dolor durante la vigilia, respectivamente. De acuerdo con lo observado en los estudios 1 y 2, el tratamiento con duloxetina provocó una mejoría significativa del puntaje de todas las EAV en comparación con la administración de placebo ($p \leq 0.01$ a ≤ 0.001). Los sujetos que recibieron duloxetina mostraron una reducción de al menos 30% en cada una de las escalas de dolor ($p \leq 0.001$). Dichos hallazgos coincidieron con lo observado durante la fase abierta del estudio 3 ($p \leq 0.001$).

Los participantes de los estudios 1 y 2 que alcanzaron la respuesta o la remisión del cuadro de TAG presentaron una mejoría superior de todos los parámetros de evaluación aplicados al inicio en comparación con los pacientes que no alcanzaron la respuesta o la remisión.

Los resultados del estudio 3 indicaron cambios del puntaje de las escalas de evaluación del dolor numéricamente superiores en presencia de respuesta o remisión. Tanto los pacientes que alcanzaron la remisión o la respuesta como aquellos que no alcanzaron la remisión presentaron cambios significativos del puntaje de las escalas de evaluación del dolor. Esto no se verificó en ausencia de respuesta al tratamiento.

Durante la segunda fase del estudio 3 se observó que los pacientes que habían respondido al tratamiento y recibieron placebo presentaron un aumento medio de 5.2 a 8.7 puntos al aplicar la escala de evaluación del dolor. En cambio, en aquellos que continuaron el tratamiento con duloxetina se registró una variación de -1.6 a 0.6 puntos. En esta etapa se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron duloxetina o placebo al aplicar las seis escalas ($p \leq 0.02$ a $p \leq 0.001$). El empeoramiento del dolor fue mayor entre los sujetos que presentaron una recaída durante la segunda etapa del estudio 3. En presencia de recaídas se verificó un aumento del puntaje correspondiente al dolor independientemente de que se hubiera administrado duloxetina o placebo. Si bien dicho incremento fue superior entre los pacientes que recibieron placebo, la diferencia entre ambos grupos no resultó significativa. Debe destacarse que el puntaje correspondiente al dolor observado al inicio de la segunda fase del estudio 3 fue superior entre los sujetos que presentaron recaídas en comparación con los pacientes sin recaídas. Además, los participantes que respondieron al tratamiento y no sufrieron recaídas durante la fase de continuación habían presentado una disminución significativamente superior del nivel de dolor durante la fase abierta de estudio.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten afirmar que el dolor físico forma parte del cuadro clínico que presentan los pacientes con TAG y puede tener diferentes niveles de gravedad. En estos casos, la administración de duloxetina resulta más efectiva que el placebo para disminuir el dolor luego de un período breve de tratamiento. En cambio, su interrupción se asocia con un agravamiento del dolor, especialmente en presencia de una recaída del cuadro de TAG. Asimismo, la mejoría de los síntomas dolorosos es menor en ausencia de respuesta o remisión del cuadro de TAG. Si bien los pacientes incluidos en el presente análisis no fueron seleccionados según la intensidad del dolor, dicho síntoma fue significativo. Puede sugerirse entonces que el dolor es un componente habitual e importante de los cuadros de TAG. La asociación entre los síntomas físicos dolorosos y el mencionado trastorno observada en la presente investigación coincide con lo hallado en estudios anteriores. Según lo informado, el TAG es el trastorno de ansiedad que más se asocia con la presencia de dolor en diferentes regiones corporales.

La administración de duloxetina provocó una disminución clínicamente significativa del dolor que se vio reflejada en una magnitud de efecto considerable, especialmente a largo plazo. Concretamente, los participantes del estudio 3 que respondieron al tratamiento con duloxetina y recibieron placebo durante la fase de continuación tuvieron una probabilidad significativamente mayor de recaer en comparación con los pacientes que continuaron con la droga. En cambio, la continuidad del tratamiento con duloxetina no se asoció con un empeoramiento de los síntomas. Puede sugerirse que entre los pacientes con TAG, el dolor puede reaparecer ante una recaída. Esta podrá prevenirse al continuar el tratamiento con duloxetina. Además, los pacientes tratados con duloxetina presentaron cuadros de dolor de menor intensidad en comparación con los sujetos que recibieron placebo. Dicho hallazgo fue especialmente notorio en ausencia de recaídas.

Los resultados de este y otros estudios permiten sugerir que los síntomas de dolor físico son independientes de otros síntomas de ansiedad característicos del TAG. No obstante, la mejoría del dolor puede asociarse con una respuesta sostenida del cuadro de TAG. Asimismo, los pacientes que presentaron respuesta o remisión del TAG lograron una mejoría superior del cuadro de dolor en comparación con los sujetos que no obtuvieron respuesta ni remisión. En este último caso, la mejoría de los síntomas de dolor fue significativamente superior al administrar duloxetina en comparación con placebo. Puede afirmarse que la administración de duloxetina se asocia con una disminución del dolor a pesar de la ausencia de respuesta al evaluar los síntomas del TAG. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios previos sobre la independencia entre los efectos de la duloxetina sobre el dolor y sobre la ansiedad. Es posible que la falta de respuesta al tratamiento a largo plazo al evaluar los síntomas del TAG se asocie con la ausencia de mejorías de los síntomas de dolor. Estos pacientes requerirían una terapéutica más específica.

La eficacia de la duloxetina para el tratamiento de los sujetos con TAG también se demostró en investigaciones anteriores. Los resultados obtenidos permiten sugerir que los pacientes con TAG que reciben duloxetina durante 9 a 26 semanas presentan una disminución significativa de los síntomas físicos de dolor. Dicha mejoría continúa al prolongarse el tratamiento. En cambio, su interrupción se asocia con un empeoramiento sintomático. Entre las limitaciones del presente trabajo se menciona la utilización de datos obtenidos en tres estudios diferentes y su análisis conjunto, la ausencia de diversidad étnica y la exclusión de los pacientes con comorbilidades del eje I en las poblaciones evaluadas. Esto limita la generalización de los resultados.

Conclusión

El TAG se asocia con la presencia de síntomas físicos dolorosos de diferente gravedad. El tratamiento con duloxetina a corto y largo plazo provoca una mejoría de esos síntomas. En cambio, su interrupción una vez alcanzada la respuesta se asocia con un empeoramiento del dolor. Puede sugerirse que los síntomas físicos dolorosos reaparecen ante una recaída del TAG. Por lo tanto, la continuidad del tratamiento es importante en presencia de TAG y dolor.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112203

5 - Efectos de la Atomoxetina sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en el Contexto de la Clínica Pediátrica: Estudio Naturalista

Bakken R, Paczkowski M, Kelsey D y colaboradores

Eli Lilly and Company, Indianapolis, EE.UU.

[Effects of Atomoxetine on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Clinical Pediatric Treatment Settings: A Naturalistic Study]

Current Medical Research and Opinion 24(2):449-460, 2008

La administración de atomoxetina resultó en una mejoría significativa de los síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad independientemente de la presencia de comorbilidades o de los antecedentes terapéuticos de los pacientes.

Según estimaciones efectuadas en los EE.UU., la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en la población pediátrica oscila entre el 3% y el 10%. Más aun, es el trastorno neuroconductual crónico más frecuente entre los niños en edad escolar y su diagnóstico es más habitual en la población femenina. La sintomatología cardinal del TDAH consiste en hiperactividad, déficit de atención e impulsividad que resultan en una conducta desadaptativa y en una afeción funcional que en la mayoría de los casos persiste durante la edad adulta (> 60%). También es frecuente observar comorbilidades entre el TDAH y los trastornos de ansiedad, la depresión, el trastorno oposicionista desafiante, el trastorno de conducta, los trastornos del aprendizaje y los trastornos por tics.

La presencia de TDAH supone un costo elevado relacionado con el uso de servicios de salud, aun desde el período anterior al diagnóstico. Según lo informado en el *National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD*, la farmacoterapia y su combinación con la terapia conductual resultan superiores en comparación con la aplicación aislada de la última para mejorar el cuadro clínico de los pacientes con TDAH. Las drogas más empleadas en estos casos son los psicoestimulantes. No obstante, cerca del 30% de los sujetos con TDAH no responde en forma adecuada a dicho tratamiento. Asimismo, muchos profesionales prefieren evitar su administración en horario vespertino debido a la posibilidad de aparición de insomnio.

El clorhidrato de atomoxetina es un agente no estimulante que inhibe al transportador presináptico de noradrenalina en forma selectiva. Esta medicación resulta efectiva, segura y bien tolerada al ser administrada a niños, adolescentes o adultos. Según se sugirió en un editorial publicado junto con el estudio *ADHD Observational Research in Europe (ADORE)*, las recomendaciones para la atención de los pacientes con TDAH deben elaborarse sobre la base de los resultados obtenidos en

estudios controlados aleatorizados y en estudios observacionales. El presente ensayo abierto, longitudinal, prospectivo y de observación se llevó a cabo con el objetivo de obtener datos sobre la efectividad del tratamiento con atomoxetina durante un período de un año. El estudio fue naturalista y la información se obtuvo según el cambio del puntaje de la escala *Physician Global Impression: ADHD Severity (PGI-ADHD-S)*, el progreso de los pacientes y la satisfacción del profesional respecto del tratamiento.

Pacientes y métodos

Participaron niños y adolescentes de 6 a 17 años que habían recibido el diagnóstico de TDAH y reunían los requisitos para recibir tratamiento con atomoxetina. La decisión de administrar el fármaco, las características del tratamiento y la cantidad de consultas de seguimiento durante la investigación estuvieron a cargo de cada profesional. Es decir, la realización del estudio no interfirió con la atención clínica habitual de los pacientes con TDAH.

La efectividad global del tratamiento se valoró mediante la escala PGI-ADHD-S, que fue aplicada al inicio y en al menos una siguiente oportunidad. Dicha escala permitió evaluar la gravedad sintomática. También se valoró la presencia de comorbilidades, las terapias farmacológicas previas o concomitantes, la proporción de pacientes que presentaban control sintomático durante los diferentes momentos del día y el cumplimiento terapéutico. Otros parámetros evaluados fueron los cambios conductuales y la duración del control de los síntomas. La satisfacción del profesional con el tratamiento con atomoxetina se evaluó mediante la escala *Physician Global Assessment of Satisfaction*. Por último, se destaca que la presente investigación no fue diseñada con el objetivo de evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la atomoxetina.

Resultados

Los participantes tenían una media de edad de 11 años y eran en su mayoría del sexo masculino (72.2%). Sólo el 29% de los pacientes no presentaba comorbilidad con otras entidades. Los antecedentes familiares de TDAH (54.2%), depresión (42.4%), ansiedad (24.4%) y otros trastornos psiquiátricos fueron frecuentes. De hecho, sólo el 23.3% de los participantes no tenía antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas. Los padres de los pacientes refirieron problemas relacionados con el desempeño escolar de los niños (86.8%), su conducta en el hogar (51.7%) y la presencia de eventos adversos provocados por el empleo de otros fármacos (39.9%) para el tratamiento del TDAH. Al ingresar al estudio, 411 pacientes (65.6%) utilizaban otro agente farmacológico para el tratamiento del TDAH y 190 (30.3%) manifestaron que los seguirían utilizando. La mayoría de los profesionales que participaron se especializaban en psiquiatría infanto-juvenil.

La duración media del tratamiento fue de 21.2 semanas, aunque algunos pacientes lo continuaron durante un período más prolongado. Las consultas tuvieron lugar cada 69.7 días en promedio. La dosis media diaria de atomoxetina al inicio del tratamiento fue 44.1 mg (1.04 ± 0.30 mg/kg/día). Dicha dosis aumentó a 51.8 mg en la segunda consulta (1.20 ± 0.40 mg/kg/día). En la mayoría de los casos (83.1%), la medicación se administró en una toma diaria por la mañana.

Al inicio del estudio se incluyeron 627 pacientes. De ellos, 435 (69.4%) acudieron a una consulta adicional luego del inicio del tratamiento con atomoxetina. La interrupción del tratamiento se debió, en orden decreciente de frecuencia, a falta de eficacia ($n = 77$), aparición de eventos adversos ($n = 72$), conflictos personales ($n = 14$) e incumplimiento terapéutico ($n = 6$), entre otras razones.

La administración de atomoxetina provocó una disminución significativa de la gravedad del TDAH. Esto se verificó al aplicar

la escala PGI-ADHD-S, cuyo puntaje promedio inicial y final fue 4.09 ± 0.89 y 3.2 ± 1.19 , respectivamente ($p < 0.001$). La disminución del puntaje de dicha escala fue significativa en cada consulta ($p < 0.001$). No obstante, la mejoría fue superior entre los pacientes con cuadros inicialmente más graves ($p < 0.001$). En general se observó un control sintomático durante el día y la noche (59% a 69%) y el efecto del tratamiento no se relacionó con la presencia de comorbilidades ($p < 0.05$). La mejoría sintomática también resultó significativa entre los pacientes con antecedentes de múltiples tratamientos, con cuadros más graves o que habían sufrido los efectos adversos de otros fármacos ($p < 0.05$). En la mayoría de los casos (77% a 100%), los trastornos comórbidos mejoraron o no se modificaron ante la administración de atomoxetina. En general, los profesionales refirieron conformidad con el tratamiento con atomoxetina. Por último, al menos el 40% de los padres informó un progreso terapéutico y cerca del 80% consideró que sus hijos presentaban una mejoría o la ausencia de modificaciones de su trastorno comórbido.

Discusión

En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, la atomoxetina resultó efectiva para disminuir la gravedad de los síntomas de TDAH tanto en niños como en adolescentes. La mejoría sintomática fue significativa a pesar de la presencia de comorbilidades o los antecedentes terapéuticos y se verificó especialmente en los participantes con cuadros del trastorno más graves. Cerca de dos tercios de los pacientes lograron el control sintomático durante el día y la noche, al igual que se informó en investigaciones previas. Los hallazgos obtenidos permiten sugerir que la atomoxetina no empeora los cuadros comórbidos que presentan los pacientes con TDAH, que incluyen trastornos de ansiedad, depresivos y del aprendizaje. Esto es importante para la práctica clínica ya que dichos cuadros influyen sobre los síntomas de TDAH y se presentan frecuentemente.

La limitación principal del presente estudio fue su naturaleza abierta y observacional. La ausencia de un grupo placebo impidió la identificación de los pacientes que mejoraron debido a factores no relacionados con la administración de atomoxetina. No se incluyeron métodos específicos para estimular la participación en la investigación, cuyo diseño naturalista se asoció con un índice de abandono elevado.

El 66.2% de los participantes que interrumpieron el tratamiento debido a la ausencia de eficacia recibía una dosis baja de atomoxetina. No obstante, en la práctica clínica habitual, muchos pacientes no presentan una respuesta terapéutica óptima debido a la posibilidad de interacción entre diferentes terapias. Por último, las características del estudio impidieron evaluar cuestiones como la relación entre la eficacia de la atomoxetina y la respuesta a otros tratamientos o la opinión de los maestros de los niños acerca de la mejoría del cuadro clínico. Sería de utilidad contar con estudios donde se compare la opinión de los docentes con la de los padres y los médicos sobre la mejoría del cuadro clínico de los niños con TDAH que reciben atomoxetina. Los resultados obtenidos en la presente investigación son generalizables a la práctica clínica habitual.

Conclusión

La administración de atomoxetina resultó en una mejoría significativa de los síntomas de TDAH independientemente de la presencia de comorbilidades o los antecedentes terapéuticos de los pacientes.

Novedades seleccionadas

6 - La S-Adenosil-Metionina Podría Disminuir la Agresividad de los Pacientes Esquizofrénicos

Strous R, Ritsner M, Weizman A y colaboradores

European Neuropsychopharmacology 19(1):14-22, Ene 2009

Muchos pacientes esquizofrénicos responden de manera inadecuada al tratamiento farmacológico. Esto se observa a pesar de la elevada disponibilidad de antipsicóticos efectivos. La S-adenosil-metionina (SAM-e) tiene una distribución generalizada en el cuerpo humano y es sintetizada durante el metabolismo normal de la metionina principalmente en el tejido hepático. Su función primordial es donar grupos metilos que son adicionados a las catecolaminas, los fosfolípidos y los ácidos grasos, entre otros compuestos. Debe destacarse la importancia de la SAM-e en la metilación de fosfolípidos, como la fosfatidiletanolamina, ya que determina la fluidez de las membranas, entre otros factores. Asimismo, el metabolismo normal de la SAM-e es fundamental para el mantenimiento de la mielinización.

La SAM-e existe como fármaco desde hace unos 20 años en el mercado europeo y también es comercializada en los EE.UU. y otros países del mundo. El compuesto atraviesa la barrera hematoencefálica y su administración por vía oral se asocia con un aumento de sus niveles en el plasma y el líquido cefalorraquídeo. Además, la administración de SAM-e se vincula con un aumento de los niveles del ácido homovanílico y del ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo. Entre las indicaciones de su empleo se incluye la depresión, el envejecimiento, la osteoartritis, las migrañas y las enfermedades hepáticas y gastrointestinales. De acuerdo con lo informado en diferentes estudios, la administración de SAM-e es eficaz en caso de depresión como monoterapia o en combinación con antidepresivos. Su efecto se relacionaría con el aumento de la actividad serotoninérgica y dopaminérgica y con la regulación de la expresión genética.

Los autores propusieron la utilidad de la SAM-e para el tratamiento de los individuos esquizofrénicos en términos de agresividad. Según lo observado en estos pacientes, existe una relación entre la conducta agresiva y la disminución de la actividad de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) asociada con la presencia del polimorfismo 158met. Por lo tanto, el aporte de metilos mediado por la administración de SAM-e podría afectar la expresión y la actividad de la COMT y disminuir la conducta agresiva en pacientes esquizofrénicos portadores del alelo 158met. El objetivo del presente estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo fue evaluar el efecto de la administración de SAM-e sobre la sintomatología de los sujetos con esquizofrenia que poseen la variante hipoactiva de la COMT. En segundo lugar, se valoró el efecto de dicho tratamiento sobre otros parámetros clínicos.

Participaron pacientes esquizofrénicos crónicos de 18 a 70 años homocigotos para el polimorfismo de baja actividad de la COMT. Todos los sujetos recibieron su tratamiento habitual durante la realización de la investigación. Durante la primera semana de estudio se administró placebo. En ausencia de cambios significativos de la sintomatología negativa objetivada mediante la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS), los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir SAM-e o placebo. La dosis final máxima de SAM-e fue de 800 mg/día. Durante el estudio se monitoreó la aparición de eventos adversos o deterioro clínico.

La evaluación clínica se efectuó cada 2 semanas mediante la aplicación de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), la *Overt Aggression Scale* (OAS) y la *Life History Aggression Scale* (LHA). Además se valoró el peso corporal y la calidad de vida. Este último parámetro se objetivó mediante la *Quality of Life Scale* (QLS). Para evaluar el funcionamiento neurocognitivo se aplicó la *Mindstreams Computerized Cognitive Test Battery*. Los efectos adversos se evaluaron mediante la *Barnes Akathisia Scale* (BAS), la *Simpson Angus Scale* (SAS) y la *Abnormal Involuntary Movements Scale* (AIMS).

El cumplimiento terapéutico se valoró mediante la determinación de SAM-e. Además, dicha determinación se utilizó para correlacionar los niveles de SAM-e con los parámetros clínicos y la respuesta al tratamiento. También se midieron los niveles plasmáticos de noradrenalina y dopamina. Por último, se llevó a cabo la genotipificación del codón 158 del gen de la COMT para identificar a los pacientes portadores de la variante hipoactiva de la enzima.

Se incluyeron 12 hombres y 6 mujeres de 27 a 65 años que fueron divididos de manera aleatoria para recibir SAM-e o placebo. Cada grupo estuvo integrado por 9 pacientes. Debe destacarse que un paciente que recibió SAM-e presentó irritabilidad y debió abandonar el estudio. Por este motivo los autores decidieron interrumpir la investigación antes de lo planeado. No obstante, la irritabilidad no fue grave y la asociación causal entre su aparición y la administración de SAM-e no pudo establecerse. Todos los participantes continuaron su tratamiento con antipsicóticos típicos o atípicos, benzodiazepinas, anticolinérgicos o estabilizadores del estado de ánimo.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al inicio del estudio al aplicar las escalas de evaluación psiquiátrica. De acuerdo con el análisis *post hoc* efectuado, el tratamiento con SAM-e se asoció con una mejoría significativa del puntaje de la OAS, de la escala *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) y de la QLS en comparación con placebo. Asimismo, la administración de SAM-e se asoció con una mejoría superior del puntaje de la escala *CGI-Improvement* respecto del placebo. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el puntaje de las escalas PANSS, *Calgary Depression Scale* (CDSS), BAS, SAS y AIMS.

Los niveles plasmáticos de SAM-e, dopamina y noradrenalina fueron evaluados al inicio y luego de 8 semanas de estudio. Dichos niveles no difirieron de manera significativa entre los grupos al inicio. Luego de 8 semanas de estudio se observó un aumento significativo de las concentraciones de SAM-e y noradrenalina únicamente entre los pacientes tratados con SAM-e. No se verificó lo mismo respecto del nivel de dopamina. La concentración plasmática de SAM-e se correlacionó positivamente con el nivel de agresión evaluado mediante la OAS. No se registró un empeoramiento del funcionamiento cognitivo entre los sujetos que recibieron SAM-e. De hecho, los grupos no difirieron de manera significativa al respecto. Sólo las mujeres tratadas con SAM-e presentaron una mejoría de los síntomas depresivos. Por último, mientras que en los hombres que recibieron SAM-e se registró una disminución del nivel plasmático de dopamina, las mujeres presentaron un aumento. Dicho patrón fue inverso en los pacientes que recibieron placebo.

Los resultados obtenidos indican que la administración de SAM-e se asocia con una disminución de la agresividad y del deterioro de la calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos. A la hora de interpretar estos hallazgos debe considerarse que el tamaño del estudio fue pequeño debido a que se suspendió en forma temprana por la aparición de irritabilidad en uno de los participantes. Es posible que dicho cuadro se relacione con la existencia de un trastorno bipolar subyacente ya que en un

trabajo anterior se observó viraje maníaco ante la administración de SAM-e. Asimismo, en estudios previos se informó que la SAM-e puede empeorar la sintomatología psicótica. Son necesarias investigaciones adicionales que permitan evaluar el resultado del empleo de dosis más bajas de SAM-e en comparación con las utilizadas en el presente estudio.

No es posible definir el mecanismo de acción de la SAM-e asociado a los efectos verificados en esta investigación. No obstante, se postula la importancia del efecto de la SAM-e sobre la neurotransmisión adrenérgica, serotoninérgica y dopaminérgica. Asimismo, el efecto clínico de la administración de SAM-e podría guardar relación con su acción sobre la fluidez de las membranas plasmáticas que resultaría en la normalización de la función celular. Es interesante destacar que en estudios previos se informó la asociación entre procesos alterados relacionados con el funcionamiento de los fosfolípidos de membrana y la esquizofrenia. Otra hipótesis vinculada con la fisiopatología de la esquizofrenia propuesta en otros trabajos es la de la transmetilación. Dicho proceso se relacionaría con la actividad de la SAM-e. Aún no queda claro si la normalización de los niveles de SAM-e puede mejorar las manifestaciones clínicas asociadas con la esquizofrenia. El papel terapéutico de la SAM-e podría relacionarse con la modulación de la metilación del ADN ya que en muchos trastornos mentales el cuadro clínico estaría influenciado por cambios de la expresión genética. La administración de SAM-e podría ser de utilidad para el tratamiento de la alteración del estado de ánimo que presentan los pacientes esquizofrénicos, especialmente las mujeres. A su vez, la mejoría del estado de ánimo se asociaría con una mejoría de la calidad de vida.

Entre los mecanismos propuestos para explicar la agresividad de los sujetos con esquizofrenia se incluye el aumento de la neurotransmisión catecolaminérgica. Además, los polimorfismos genéticos relacionados con la neurotransmisión monoaminérgica también podrían afectar las conductas agresivas. De hecho, se informó un aumento de la agresividad de los pacientes esquizofrénicos en presencia de un polimorfismo del gen de la COMT que resulta en la síntesis de una enzima hipoactiva. Dado que la SAM-e incrementa la actividad de dicha enzima debido al aporte de grupos metilos, los individuos que poseen la enzima hipoactiva tendrían una mayor predisposición a presentar agresividad y podrían beneficiarse con la administración de SAM-e. Es decir, los pacientes esquizofrénicos homocigotos para el alelo 158met del gen de la COMT obtendrían beneficios de la utilización de SAM-e.

El tratamiento resultó bien tolerado y no afectó el funcionamiento cognitivo. La tolerabilidad se asoció con que no hubo disminución del umbral convulsivo, aparición de hipotensión ortostática ni aumento de los niveles de prolactina. La administración de la droga provocó efectos adversos, generalmente transitorios y leves, de índole gastrointestinal. No obstante, debe considerarse la posibilidad de aparición de viraje maníaco, anafilaxia, mareos, insomnio y cefaleas.

Entre las limitaciones de este trabajo se incluyen la cantidad reducida de pacientes, la escasa duración y la participación exclusiva de enfermos con un determinado genotipo. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas. De todos modos, se sugiere que la SAM-e puede ser de utilidad en términos de agresividad y calidad de vida para potenciar el tratamiento antipsicótico. La droga tendría efectos sobre la metilación del ADN que afectarían la expresión de diferentes genes relacionados con la esquizofrenia. La identificación de alelos candidatos como el COMT 158met podría permitir el diseño de estrategias terapéuticas adecuadas a las necesidades y características clínicas de cada paciente.

7 - Ventajas de los Antipsicóticos Atípicos Relacionadas con la Capacidad de los Sujetos Esquizofrénicos para Conducir Automóviles

Brunnauer A, Laux G, Zwick S

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
259(8):483-489, Dic 2009

De acuerdo con lo estimado en un estudio realizado en California, el 43% de los pacientes esquizofrénicos ambulatorios de mediana edad o mayores conducen automóviles. Dicho hallazgo coincide con lo observado en otra investigación efectuada en Alemania. La conducción de automóviles es importante para la autonomía de los pacientes. No obstante, la esquizofrenia se asocia con una afección neurocognitiva y psicomotora que puede tener lugar aun antes de la aparición de los síntomas psicóticos y durante los períodos de remisión. También es posible que los sujetos con desórdenes cognitivos y psicomotores vean afectado su desempeño interpersonal, social o profesional.

La información epidemiológica disponible indica que los pacientes esquizofrénicos ambulatorios tienen un riesgo superior de sufrir accidentes de tránsito en comparación con los sujetos sanos. Asimismo se observó que el tratamiento con antipsicóticos atípicos brindaría ventajas en comparación con los agentes típicos en términos de habilidad para el manejo de automóviles. De todos modos, resulta importante asesorar a los pacientes respecto de los efectos de las drogas administradas.

La conducción de automóviles es una actividad compleja. Es necesario evaluar el efecto del tratamiento antipsicótico sobre las funciones psicomotoras y la capacidad de anticipación de los pacientes que conducen vehículos. No obstante, la evaluación en la vía pública está prohibida por cuestiones de seguridad y medicolegales. En este sentido resulta útil el empleo de simuladores computarizados de manejo, aunque los estudios realizados mediante su utilización son muy escasos. Esta investigación se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las funciones psicomotoras relacionadas con el manejo de automóviles en pacientes esquizofrénicos internados que recibieron el alta para continuar el tratamiento antipsicótico en forma ambulatoria.

El presente estudio clínico y naturalista se efectuó en 80 pacientes esquizofrénicos de una media de 32.6 ± 9.8 años. Todos estaban internados, recibían monoterapia antipsicótica y tenían licencia de conducir. La evaluación se efectuó antes de recibir el alta para continuar el tratamiento en forma ambulatoria. En total, 40 sujetos recibían amisulprida o quetiapina, 20 recibían flupentixol y 20 eran tratados con haloperidol. Las características del tratamiento fueron definidas por el profesional tratante.

Los síntomas psicopatológicos se valoraron mediante la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Para evaluar la presencia de síntomas extrapiramidales se aplicó la *Extrapiramidal Symptom Scale* (EPMS). La información sobre el desempeño psicomotor de los pacientes fue recabada mediante el *Act & React Testsystem* (ART 90) y el *Wiener Testsystem* (WTS). Los parámetros evaluados incluyeron la percepción visual, el tiempo de reacción, la tolerancia al estrés, la concentración y la vigilia. Dichos parámetros permiten predecir el desempeño al conducir automóviles. La percepción visual se valoró mediante el *Tachistoscope Test* (TT15). Además, cada paciente debía responder preguntas sobre situaciones típicas relacionadas con la conducción de vehículos.

La reactividad y la tolerancia al estrés se evaluaron mediante el *Reactive Stress Tolerance Test* (RST3). La evaluación se dividió en tres fases, cada una incluyó la presentación de 180 estímulos con diferente color, tono y luminosidad. Durante la primera, segunda y tercera fase, los estímulos se presentaron a intervalos de 1.58, 0.95 y 1.07 segundos, respectivamente.

El simulador incluyó botones, palancas y pedales que los pacientes debían activar con sus manos y pies según correspondiese. La concentración se evaluó mediante el *Flexibility and Attention Test (FAT)*. También se aplicó el *Vigilance Test (VIGIL)*.

El simulador de manejo estático FT-SR 200 se empleó para simular la respuesta de los pacientes ante diferentes posibles situaciones durante la conducción de automóviles. El simulador incluyó una pantalla y efectos de audio. Antes de iniciar la evaluación se permitió a los participantes familiarizarse con el simulador durante 5 minutos. Luego, se presentaron diferentes situaciones de riesgo.

En primer lugar se evaluó el desempeño psicomotor general. El 45% de los pacientes obtuvo resultados favorables en la evaluación de la capacidad de manejo. En cambio, el 35% presentó una afección grave del desempeño psicomotor ya que falló en más del 40% de las pruebas. Los sujetos tratados con antipsicóticos atípicos obtuvieron mejores resultados en comparación con aquellos que recibieron haloperidol o flupentixol.

Los pacientes en tratamiento con flupentixol o haloperidol presentaron diferencias significativas en comparación con los sujetos que recibieron amisulprida o quetiapina al analizar los parámetros psicomotores. La evaluación del estado de alerta resultó favorable para los pacientes tratados con amisulprida en comparación con aquellos tratados con haloperidol o flupentixol. Lo mismo se verificó al comparar a los individuos que recibieron quetiapina frente a los tratados con haloperidol. Asimismo, la administración de este último se asoció con un resultado desfavorable en términos de concentración en comparación con lo observado ante el empleo de amisulprida o quetiapina.

La evaluación mediante el simulador de manejo indicó un desempeño significativamente más favorable para los pacientes tratados con amisulprida en comparación con aquellos que recibieron haloperidol o flupentixol. Lo mismo se observó al comparar a los sujetos tratados con quetiapina frente a los pacientes que recibían haloperidol. Por último, las pruebas que demandaban una mayor velocidad de procesamiento psicomotor y de integración de estímulos acústicos y visuales se correlacionaron en forma moderada con el desempeño en el simulador de manejo.

La probabilidad de sufrir accidentes de tránsito de los pacientes esquizofrénicos podría ser elevada debido a la disfunción cognitiva y psicomotora asociada con la enfermedad y con los efectos adversos de los antipsicóticos. Los resultados obtenidos permiten indicar que una proporción significativa de los individuos esquizofrénicos estabilizados desde el punto de vista clínico no cumplen con los criterios de seguridad a la hora de conducir vehículos, debido a la afección de las funciones psicomotoras. La administración de antipsicóticos atípicos (amisulprida, quetiapina) brindó cierta ventaja en comparación con el uso de agentes típicos (flupentixol, haloperidol) al evaluar la habilidad de conducción de vehículos. Además, el empleo de un simulador de manejo computarizado resultó adecuado para valorar la capacidad de conducción de vehículos en pacientes que reciben psicofármacos.

Los hallazgos coinciden con lo informado en estudios previos, en los cuales hasta el 30% de los pacientes esquizofrénicos en condiciones de recibir tratamiento ambulatorio presentaban una afección psicomotora grave en relación con la conducción de vehículos. En el presente trabajo, el 45% de los participantes no mostró una afección significativa y presentó aptitud para conducir vehículos. En cambio, hasta el 40% de los sujetos presentó una afección moderada. En estos casos, resulta adecuado asesorar a los pacientes sobre los riesgos de sufrir accidentes de tránsito relacionados con el tratamiento farmacológico.

Esta investigación incluye limitaciones como la imposibilidad de determinar la causalidad de los efectos del tratamiento. Además, los pacientes no fueron aleatorizados y sólo se

incluyeron aquellos individuos aptos para recibir el tratamiento. Esto impidió la exclusión de un sesgo de selección. Sólo se incluyeron sujetos tratados con una sola droga. Dada la frecuencia elevada de politerapia, la muestra de pacientes evaluada puede no resultar representativa de la población atendida en la práctica clínica.

La administración de antipsicóticos atípicos se asoció con una afección menor en comparación con el empleo de agentes típicos. Concretamente, el tratamiento con amisulprida y quetiapina, drogas con una afinidad baja por los receptores 5-HT_{2A}, se relacionó con un desempeño superior al evaluar la atención selectiva en comparación con los pacientes que recibieron agentes con afinidad elevada por dichos receptores. Según lo informado, la administración de dosis bajas de amisulprida no afecta significativamente el desempeño psicométrico, en tanto que el empleo de dosis elevadas sólo provocaría una afección leve. Asimismo, la administración de quetiapina tendría un efecto positivo sobre el desempeño cognitivo en comparación con la utilización de haloperidol.

Puede sugerirse que el tratamiento con antipsicóticos atípicos sería ventajoso en términos de desempeño psicomotor en comparación con el empleo de antipsicóticos típicos. Dicha superioridad se verificó especialmente al evaluar el nivel de concentración y alerta de los pacientes (sobre todo con quetiapina). Estos hallazgos coinciden con lo informado en estudios anteriores. Los resultados obtenidos permiten proponer que la administración de antipsicóticos atípicos brinda ventajas a la hora de evaluar la capacidad de conducción de vehículos de los pacientes esquizofrénicos.

El manejo de vehículos es una conducta compleja desde el punto de vista cognitivo que puede ser importante para el desempeño social o laboral de los pacientes esquizofrénicos. Asimismo, los simuladores de manejo son herramientas útiles para evaluar de un modo seguro el efecto de los psicofármacos sobre la capacidad de los individuos para conducir vehículos. Son necesarios estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas acerca del efecto de los antipsicóticos sobre la habilidad de conducción de los pacientes esquizofrénicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112078

8 - Un Estudio no Debería Incluir más Hipótesis que las que Pueden Evaluarse en Forma Adecuada según su Diseño (Enseñanzas del Estudio CATIE)

Kraemer H, Glick I, Klein D

American Journal of Psychiatry 166:1222-1228, Nov 2009

Es necesario evaluar retrospectivamente el diseño de los ensayos clínicos aleatorizados para identificar limitaciones y prevenir la interpretación errónea de los resultados. Este trabajo se llevó a cabo con el objetivo de discutir las limitaciones del estudio *Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness (CATIE)*. El propósito de los autores fue que cada profesional, paciente o responsable de elaborar las normativas médicas pudiera obtener conclusiones propias al analizar la información y, además, poder generar cambios favorables en el diseño de los ensayos clínicos aleatorizados que se efectúen en el futuro.

El estudio CATIE fue financiado por el *National Institute of Mental Health (NIMH)* con el objetivo de comparar la eficacia relativa de los antipsicóticos atípicos frente a los agentes típicos. Dado que la esquizofrenia es una entidad prevalente con consecuencias graves para los pacientes, sus familias y la



1980-2010
30 aniversario

**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

sociedad, dicho objetivo resulta importante. Además, si bien el costo de los antipsicóticos atípicos es más alto en comparación con el de los agentes típicos, no existen investigaciones con metodología adecuada que permitan comparar la eficacia de ambos tipos de drogas. El CATIE fue el estudio de mayor magnitud realizado hasta el momento en pacientes con esquizofrenia.

En general se informa que el estudio se llevó a cabo en 1 493 pacientes con esquizofrenia, reclutados en 57 centros, que fueron distribuidos para recibir olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona o ziprasidona. La población fue clasificada según la presencia o ausencia de discinesia tardía y dividida en cohortes de acuerdo con su reclutamiento anterior o posterior a la inclusión de la ziprasidona entre las drogas evaluadas. Esto resultó en la generación de cuatro grupos de pacientes que no fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir uno de los cinco fármacos. En cambio, la selección fue entre diferentes drogas en cada grupo. Debe considerarse que en 12 de los centros de estudio se reclutaron grupos de 15 o menos pacientes. Estos grupos fueron analizados en forma conjunta. En el resto de los casos, la cantidad media de sujetos por grupo fue 28. Sólo en dos centros se reclutaron 60 y 87 sujetos, respectivamente. Además, en cada centro había algún grupo sin pacientes. Es decir, si bien la población evaluada puede parecer numerosa, la cantidad real de participantes resultó baja en comparación con la requerida para efectuar un análisis adecuado.

El estudio CATIE se realizó con la intención inicial de comparar los antipsicóticos más nuevos y costosos frente a los agentes más antiguos y económicos. No obstante, el diseño indica que el objetivo fue evaluar cuestiones relacionadas con la eficacia de los antipsicóticos atípicos y su superioridad frente a los agentes típicos. Debe destacarse que las propagandas que mencionan las ventajas de un antipsicótico atípico y su promoción en el mercado pueden influenciar la práctica clínica. Además, las comparaciones directas entre las drogas son escasas ya que no se requieren para su autorización por parte de la *Food and Drug Administration*. No obstante, se necesitan ensayos de gran magnitud para evaluar la seguridad y el beneficio relativo de los fármacos.

En el estudio CATIE no se evaluaron todos los antipsicóticos típicos disponibles. La inclusión de la perfenazina se relacionó con la posibilidad de administrar dosis bajas y disminuir el riesgo de efectos adversos extrapiramidales en comparación con el haloperidol. Además, no se aconsejó el empleo de este último a los investigadores ya que los pacientes rechazarían la participación en el estudio. Otro tema a considerar es que los sujetos con discinesia tardía no deberían recibir un antipsicótico típico y por lo tanto tendrían que ser excluidos si el objetivo era comparar los agentes típicos frente a los atípicos. Sin embargo, la exclusión de los pacientes con discinesia tardía limitaría la generalización de los resultados al comparar la eficacia relativa de los diferentes antipsicóticos atípicos.

La inclusión de la ziprasidona tuvo lugar una vez iniciada la investigación y efectuada la distribución aleatoria de casi la mitad de los pacientes. Por otra parte, la propuesta de más de una hipótesis compromete la solidez de los resultados ya que requiere la adecuación del diseño del estudio. Si bien no es posible obtener conclusiones definitivas, el diseño del estudio CATIE sólo sería adecuado para efectuar una comparación entre la olanzapina, la quetiapina y la risperidona. En cambio, la exclusión de los pacientes con discinesia tardía entre los que recibieron perfenazina y la inclusión de la ziprasidona luego de la aleatorización limitan su comparación frente a las demás drogas. Un estudio no debería incluir más hipótesis de las que puedan evaluarse en forma adecuada según el diseño. En este caso, la exclusión de los pacientes con discinesia tardía y de la ziprasidona como opción terapéutica hubiese resultado en una comparación adecuada y equilibrada entre cuatro drogas. Por lo tanto, debe escogerse entre evaluar pocas cuestiones

importantes mediante un diseño optimizado o valorar muchos temas de un modo inadecuado.

El CATIE se diseñó para analizar la superioridad de una droga en comparación con otra. Es decir, el estudio fue de superioridad, no de equivalencia. Un estudio de superioridad exitoso resulta en un intervalo de confianza de 95% para el tamaño del efecto y no contiene el cero. Si esto ocurre, el resultado se describe como «estadísticamente significativo con un nivel de dos colas de 5%». En este tipo de investigación, el diseño será adecuado siempre que la probabilidad de superioridad sea mayor del 80% (poder). La ausencia de superioridad estadísticamente significativa no significará que las drogas comparadas sean equivalentes. En cambio, generalmente es un indicador de la potencia inadecuada del estudio. Por lo tanto, no será posible obtener conclusiones definitivas sobre el efecto terapéutico de una droga.

Un estudio de equivalencia se encuentra bien diseñado si, ante una magnitud de efecto real nula, la probabilidad de que el estudio sea exitoso es mayor del 80%, para dar un ejemplo. Si el resultado es equivalente desde la óptica clínica lo podrá ser o no desde el punto de vista estadístico. Además, un resultado estadísticamente significativo puede o no ser equivalente desde el punto de vista clínico. En este caso, el diseño inadecuado arrojará un resultado no significativo desde el punto de vista estadístico y no equivalente desde la óptica clínica.

Los estudios de equivalencia en general requieren una población significativamente mayor que los de superioridad para la obtención de resultados exitosos. El estudio CATIE incluyó un diseño desequilibrado, numerosos parámetros de evaluación y una cantidad insuficiente de pacientes para lograr que el proyecto fuera el adecuado para un estudio de equivalencia. En consecuencia, cualquier resultado informado como no significativo desde el punto de vista estadístico podría deberse al diseño inadecuado. Por ejemplo, la comparación entre la perfenazina y la ziprasidona arrojó una diferencia estadísticamente no significativa. Este hallazgo no debería interpretarse como equivalencia de efecto terapéutico entre ambas drogas, al igual que otros hallazgos similares.

En el estudio se informó la superioridad estadísticamente significativa de la olanzapina en comparación con la quetiapina y la risperidona. No obstante, muchas de las interpretaciones de los resultados del CATIE se elaboraron sobre la base de hallazgos no significativos desde el punto de vista estadístico. A pesar de lo antedicho, el empleo de olanzapina disminuyó mientras que el de perfenazina aumentó en la práctica clínica. Debe considerarse que la decisión de utilizar un diseño de estudio de superioridad resulta sensata dado su objetivo. No obstante, la comunicación de los intervalos de confianza hubiera resultado más informativa que la sola indicación de los resultados en términos de significación estadística. Resulta importante que los estudios que se realicen en el futuro arrojen datos claros sobre su objetivo de definir la superioridad o la equivalencia de dos tratamientos. De este modo será posible interpretar los resultados de un modo más coherente.

El estudio CATIE se llevó a cabo en sujetos de 18 a 65 años con diagnóstico de esquizofrenia que habían sufrido más de un episodio de la enfermedad y no poseían contraindicaciones para recibir el tratamiento evaluado. En cambio, en los ensayos efectuados por las compañías farmacéuticas se aplican criterios de inclusión y exclusión estrictos que impiden la participación de una cantidad significativa de pacientes que son atendidos en la práctica clínica. Esto limita la generalización de los resultados. Se piensa que los pacientes seleccionados para el CATIE podrían brindar resultados más apropiados para la toma de decisiones clínicas.

Una característica acertada del diseño del CATIE fue su estructuración como estudio multicéntrico. Este diseño tiene como ventaja la posibilidad de generar una población numerosa de participantes y obtener resultados con mayor posibilidad de

generalización. La clasificación de los pacientes en grupos según el centro donde reciben atención fue necesaria ya que los grupos reclutados difirieron entre sí, al igual que el modo de administración del tratamiento y las características de los investigadores. Los ensayos multicéntricos involucran interacciones entre el tratamiento y el lugar donde es aplicado, entre otras. Si dichas interacciones no se consideran al analizar los resultados pueden obtenerse conclusiones erróneas con el consiguiente aumento del riesgo de falsos positivos y negativos.

Para tener en consideración las interacciones mencionadas se requiere que en cada centro se incluya una cantidad suficiente de participantes. Esto no se logró en el estudio CATIE. Se sugiere que en el futuro, la realización de estudios multicéntricos incluya la consideración de la cantidad de participantes reclutados en cada lugar elegido. En el caso de la investigación mencionada, dicho objetivo hubiese requerido que el diseño incluya menos drogas, menos grupos de clasificación y la inclusión de centros de estudio con una cantidad suficiente de pacientes, o la combinación de las posibilidades anteriores.

En el estudio CATIE fue necesario dividir a los participantes debido al diseño multicéntrico y a la inclusión de la perfenazina y la ziprasidona. Esto afectó la potencia estadística y la precisión del trabajo. No obstante, algunos autores consideraron que la investigación debió incluir una clasificación aun mayor de acuerdo con el sexo, la edad o los antecedentes terapéuticos de los pacientes, entre otras. Sin embargo, realizar clasificaciones innecesarias resulta en la disminución de la precisión y la potencia del estudio.

La necesidad de estratificación debería estar determinada por las variables que influyen sobre el efecto del tratamiento. De todos modos, el tamaño de la muestra puede no ser el adecuado para realizar esa estratificación, entre otras cuestiones. El estudio CATIE no incluyó una división de los participantes más allá de la necesaria de acuerdo con su diseño. No obstante, el análisis *post hoc* de sus resultados indicó la necesidad de clasificar a los pacientes según sus antecedentes terapéuticos. Esto debería tenerse en cuenta a la hora de efectuar ensayos en el futuro. Dada la ausencia de información que señale la importancia de la edad, el sexo o el origen étnico de los pacientes sobre los resultados del tratamiento, la exclusión de dichas variables de clasificación resultó adecuada.

Si bien los investigadores y revisores sugieren que los participantes deberían ser clasificados según los parámetros evaluados al inicio del estudio a pesar de que no influyen sobre los resultados terapéuticos, dicha práctica conlleva un costo elevado. La clasificación y la consideración de dichos parámetros al efectuar el análisis debe ser efectuada en presencia de un fundamento teórico y una justificación empírica. Estos fundamentos y justificaciones deberían obtenerse de investigaciones previas. De este modo, el diseño del estudio permitirá evaluar la interacción entre diferentes factores que pueden afectar los resultados terapéuticos.

La inclusión de múltiples parámetros de evaluación en ausencia de un análisis adecuado aumenta la posibilidad de obtener resultados falsos positivos. De todos modos, aunque el análisis sea adecuado y se incluya una cantidad elevada de pacientes, no resulta simple determinar la veracidad de los resultados. En el estudio CATIE se incluyó un parámetro principal de evaluación, seis medidas específicas de eficacia y 41 parámetros de evaluación de la seguridad del tratamiento. No obstante, el análisis no se adecuó a la multiplicidad de parámetros.

Al informar múltiples parámetros en forma separada y no considerar su interacción resulta imposible determinar qué tratamiento es preferible para cada paciente. No obstante, en la investigación se incluyó un único parámetro que integró la opinión de los profesionales y los pacientes acerca de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento: el tiempo transcurrido hasta la interrupción debida a cualquier causa. Sin embargo, la ausencia de un protocolo que indique de qué modo

debe interrumpirse el tratamiento y la responsabilidad del profesional para tomar dicha decisión produce la aparición de un efecto dependiente del investigador y del centro de estudio.

En el CATIE, cerca del 50% de los abandonos se debieron a la decisión del paciente y no se relacionaron específicamente con la falta de utilidad de la droga. Es decir, dichas interrupciones podrían no reflejar un fracaso terapéutico sino otro factor como, por ejemplo, la disconformidad con la participación en el estudio. Si bien podría haberse efectuado un análisis de supervivencia que permita diferenciar los casos de abandono debido al fracaso terapéutico de aquellos motivados por otros factores, dicho análisis hubiese modificado los resultados de manera significativa.

El estudio CATIE tuvo un objetivo ambicioso: comparar los antipsicóticos atípicos entre sí y frente a un agente típico. A esto debe sumarse el agregado de un nuevo antipsicótico durante el curso de la investigación en un grupo de pacientes heterogéneo y en ausencia de pautas para la toma de decisiones. El trabajo incluyó una cantidad elevada de drogas, grupos de clasificación, centros de estudio y parámetros de evaluación. En cambio, algunos grupos incluyeron pocos participantes. En el futuro se deberá considerar que al diseñar un estudio deben tenerse en cuenta cuestiones que puedan ser evaluadas en forma óptima con el fin de que las conclusiones sirvan para orientar otras investigaciones y la práctica clínica.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/112200

9 - El Dolor Físico Afecta el Resultado del Tratamiento Antidepresivo

Leuchter A, Husain M, Rush A y colaboradores

Psychological Medicine 40:239-251, 2010

Se estima que más del 50% de las consultas médicas son motivadas por la presencia de diferentes tipos de dolor. Asimismo, hasta el 40% de la población general refiere dolor crónico. La depresión puede ser una causa o una consecuencia del dolor físico. De hecho, las regiones cerebrales involucradas en la modulación de los componentes afectivos del dolor y del estado anímico son similares y muchos sujetos con depresión informan la presencia de dolor. La prevalencia de dolor entre los individuos depresivos se encontraría influenciada por el contexto de evaluación. En este sentido, los pacientes que reciben tratamiento en el ámbito de la atención primaria tendrían una mayor probabilidad de referir dolor, aunque los informes al respecto son heterogéneos. De todos modos, la elevada prevalencia de dolor físico entre los sujetos con depresión mayor permite afirmar que dicho síntoma es una de las características principales del trastorno.

La presencia de síntomas físicos dolorosos puede afectar en forma negativa los resultados del tratamiento antidepresivo. Dichos síntomas afectan el desempeño laboral y aumentan la utilización de los recursos de salud. Por ejemplo, en un estudio efectuado en pacientes depresivos que recibieron duloxetine o placebo se informó una asociación entre la disminución de la probabilidad de remisión y la presencia de dolor físico. Debe considerarse además que el tratamiento de los síntomas físicos es más difícil que el abordaje de los síntomas emocionales que presentan los sujetos depresivos.

El estudio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D) resulta adecuado para esclarecer la relación entre la presencia de síntomas físicos dolorosos y el resultado del tratamiento de los pacientes con depresión mayor. Según informaron previamente los autores, el 77% de los participantes de dicha investigación, que presentaban

depresión mayor, tenían síntomas físicos dolorosos. En el presente análisis se evaluó la respuesta terapéutica de los participantes del estudio STAR*D que recibieron citalopram. Concretamente, se comparó la respuesta al tratamiento en presencia y ausencia de síntomas físicos dolorosos en el ámbito de la atención primaria o psiquiátrica. Además, se valoró el efecto de los factores demográficos y de las enfermedades físicas sobre los resultados del tratamiento.

El estudio prospectivo STAR*D se llevó a cabo con el objetivo de definir qué tratamientos eran más efectivos en caso de una inadecuada respuesta antidepressiva en pacientes ambulatorios con depresión mayor sin síntomas psicóticos. El presente análisis se efectuó con los datos obtenidos durante la terapia con citalopram de 2 876 sujetos en el contexto del estudio STAR*D. Los pacientes tenían entre 18 y 75 años y reunían los criterios para el diagnóstico de depresión mayor no psicótica. Todos presentaban un cuadro de moderada gravedad (puntaje mayor o igual a 14) según la *17-item Hamilton Rating Scale for Depression* (HAMD₁₇). El tratamiento se administró en diferentes ámbitos especializados o no ubicados en los EE.UU.

Al inicio del estudio se evaluaron las características demográficas y los antecedentes psiquiátricos de los pacientes. Además, se aplicó la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS), la HAMD₁₇, el *16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS-C₁₆) y el *QIDS self-report* (QIDS-SR₁₆). Otros cuestionarios utilizados fueron el *Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire* (PDSQ) y el *30-item Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS-C₃₀). La presencia de dolor se determinó mediante la aplicación del ítem correspondiente a las quejas somáticas del IDS-C₃₀. En cada consulta se evaluó la aparición de eventos adversos y se aplicaron el QIDS-C₁₆ y el QIDS-SR₁₆.

En el STAR*D se utilizó el citalopram como tratamiento inicial. Su elección se efectuó sobre la base de su perfil favorable de seguridad, su forma simple de administración y la ausencia relativa de síntomas relacionados con su interrupción, entre otras variables. El objetivo del tratamiento fue alcanzar la remisión del cuadro depresivo. Con dicho fin se administraron dosis de citalopram de 20 a 60 mg/día de acuerdo con la necesidad de cada paciente. Los participantes fueron evaluados a las 2, 4, 6, 9 y 12 semanas de estudio. Los pacientes que alcanzaron la respuesta y la remisión (QIDS-C₁₆ ≤ 5) del cuadro clínico pudieron ingresar en una fase de seguimiento de 12 meses de duración, pero aquellos que no lograron la remisión iniciaron una nueva etapa de tratamiento aleatorizado. La seguridad del tratamiento se evaluó de acuerdo con la aparición de efectos adversos. El parámetro principal de evaluación fue el puntaje de la HAMD₁₇. En segundo lugar se aplicó el QIDS-SR₁₆ y la *Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating Scale*.

Los participantes eran en su mayoría del sexo femenino y tenían alrededor de 40 años en promedio. En general, los pacientes presentaban depresión mayor crónica moderada a grave. La media de la duración del episodio depresivo fue mayor de 2 años. Además, los sujetos presentaban un promedio de 6 episodios depresivos anteriores. El promedio del puntaje en la HAMD₁₇ fue 21.8 (desviación estándar 5.2). El 60% de los pacientes recibía tratamiento en ámbitos especializados en psiquiatría.

El dolor físico se observó en el 80% de los casos. Si bien más de un tercio de los participantes refirieron dolor leve, al menos el 25% manifestó que el dolor estaba presente la mayoría del tiempo y el 20% indicó que el dolor interfería con su desempeño.

La presencia de dolor se asoció con el sexo femenino, el menor nivel educativo, el desempleo y la falta de seguro médico. Asimismo, la proporción de pacientes con dolor fue mayor entre los que recibieron tratamiento en el ámbito de la atención primaria. La gravedad de los síntomas depresivos y la frecuencia de comorbilidades con otros trastornos del eje I fueron superiores en presencia de dolor. De hecho, se observó

una relación entre la gravedad del dolor y la gravedad de la depresión. También se registró una asociación entre los síntomas físicos de dolor y el puntaje de la CIRS. Los pacientes con síntomas físicos dolorosos de mayor intensidad refirieron una cantidad superior de afecciones clínicas y una enfermedad de mayor gravedad en comparación con los sujetos sin dichos síntomas. Las enfermedades clínicas más frecuentes entre los pacientes con dolor físico involucraron la afección musculoesquelética, neurológica, gastrointestinal, genitourinaria, hematopoyética y respiratoria. El nivel de dolor no influyó significativamente sobre el riesgo de suicidio. No obstante, el dolor se asoció con una mayor probabilidad de padecer depresión ansiosa, melancólica o atípica y con la presencia más frecuente de comorbilidades psiquiátricas.

Los participantes que no presentaban dolor alcanzaron la respuesta y la remisión más rápidamente en comparación con los pacientes que refirieron dolor físico. Dicha diferencia no se relacionó con el tratamiento administrado. No obstante, debe destacarse que los sujetos con síntomas físicos dolorosos presentaron una probabilidad superior de sufrir efectos adversos relacionados con la administración del citalopram. Al finalizar el tratamiento con esta droga se observó una asociación entre los síntomas físicos dolorosos y la menor probabilidad de respuesta y remisión del cuadro depresivo. En cambio, los síntomas físicos dolorosos se asociaron con una mayor probabilidad de presentar sintomatología depresiva grave. Por último, se destaca la asociación entre la menor probabilidad de la existencia de síntomas físicos dolorosos graves, la raza blanca y el sexo masculino. La consideración de dichas variables no modificó la asociación entre la presencia de dolor físico y los resultados terapéuticos desfavorables aunque le restó importancia estadística.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes depresivos con síntomas físicos dolorosos tienen una menor probabilidad de alcanzar la respuesta o la remisión en comparación con aquellos que no presentan dolor. Además, la probabilidad de mejoría disminuye a medida que aumenta la gravedad del dolor. Debe destacarse que la asociación entre los síntomas físicos dolorosos y el resultado del tratamiento antidepressivo no dependieron únicamente de la gravedad de la depresión porque los síntomas persistieron a pesar de realizar los ajustes por el nivel inicial de depresión.

Puede sugerirse que la presencia de síntomas dolorosos en pacientes con depresión es un indicador de resistencia al tratamiento antidepressivo.

Los resultados obtenidos permiten indicar que si bien existen mecanismos neurobiológicos asociados con la evolución terapéutica desfavorable de los pacientes con depresión mayor, los factores psicosociales también tienen un papel importante al respecto. Como ya se destacó, el tratamiento de los sujetos con dolor físico no fue menos intensivo en comparación con el empleado en los pacientes sin dolor. Es decir, las diferencias registradas entre los participantes con dolor físico o sin él no se relacionaron con las características del tratamiento. La mayoría de los pacientes con dolor físico continuó con la terapia pese a que, en general, estos sujetos presentan una tolerabilidad inadecuada. De todas formas, la falta de una evaluación directa del cumplimiento terapéutico no permitió la obtención de conclusiones definitivas al respecto. Es posible que los pacientes depresivos con síntomas físicos dolorosos presenten una motivación más elevada para continuar el tratamiento antidepressivo en comparación con aquellos sin dolor físico a pesar de la aparición de eventos adversos.

Entre las características de los sujetos con depresión y síntomas físicos dolorosos que afectan los resultados terapéuticos se incluyen la ansiedad y los síntomas atípicos y melancólicos. A esto debe sumarse la mayor cantidad de comorbilidades clínicas de diferente índole que podrían aumentar la frecuencia de ansiedad somática. De acuerdo con lo informado en estudios

previos, los pacientes con síntomas físicos dolorosos presentan una probabilidad significativamente inferior de respuesta terapéutica ante la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en comparación con lo observado en ausencia de síntomas físicos dolorosos.

Resulta interesante evaluar si la asociación entre la evolución desfavorable y el dolor físico es específica para este síntoma o también es válida al considerar otros síntomas somáticos. Según los resultados de trabajos anteriores, dicha relación sería específica para el dolor. El tratamiento antidepressivo puede ser de utilidad en presencia de dolor, especialmente al administrar drogas con efecto noradrenérgico o mixto. Si bien los síntomas físicos dolorosos no se incluyen entre los criterios diagnósticos de depresión, es posible que se asocien con la probabilidad de mejoría sintomática. No obstante, en investigaciones previas se informó que sólo los síntomas físicos dolorosos más graves son los que interfieren con la recuperación de los pacientes con depresión.

Entre las limitaciones de este estudio se menciona que la presencia de síntomas físicos dolorosos se determinó mediante una herramienta de evaluación poco validada. En segundo lugar, el tratamiento sólo involucró la administración de citalopram y no se evaluó el efecto de antidepressivos con mecanismos de acción diferentes. De todas formas, los autores concluyen que los pacientes con depresión mayor y síntomas físicos dolorosos tienen una alta probabilidad de presentar una evolución desfavorable al recibir un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como el citalopram en comparación con los sujetos depresivos que no padecen dolor físico. La causa de la evolución desfavorable sería multifactorial y no se explicaría únicamente al considerar la presencia y la gravedad del dolor.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112205

10 - Describen los Beneficios de la Olanzapina en el Tratamiento del Trastorno Bipolar Largo Plazo

Okasha T, Kucukalic A, Treuer T y colaboradores

Current Medical Research and Opinion 25(8):1889-1900, Ago 2009

El trastorno bipolar (TBP) se caracteriza por la alternancia de episodios de manía o depresión con períodos subsindrómicos y se lo ha clasificado en dos tipos, I y II: en el TBP I, los picos maníacos son más acentuados y los episodios depresivos menos graves; en el TBP II, por el contrario, la depresión es más pronunciada y los picos maníacos más leves. Se calcula que el 90% de las personas con un único episodio maníaco sufrirán una recurrencia, por lo que los autores consideran esencial el tratamiento farmacológico a largo plazo. Las drogas utilizadas para este fin incluyen a los estabilizadores del estado de ánimo tradicionales (como el litio, la carbamazepina y el valproato), los más nuevos (como la lamotrigina) y los antipsicóticos atípicos (como la olanzapina). Los investigadores sostienen que el principal objetivo del tratamiento a largo plazo es el de mantener la remisión de los síntomas y los objetivos secundarios son mejorar la calidad de vida y el desempeño social.

Este fue un trabajo prospectivo a gran escala que estudió el resultado del tratamiento del TBP en pacientes de Europa Oriental y Central, Medio Oriente y África. Se centró en el uso de olanzapina porque, al momento del inicio de la investigación, era el único antipsicótico atípico aprobado para tratar la manía bipolar. El objetivo fue comparar a largo plazo (9 meses) los resultados del tratamiento con olanzapina y sin ella en un

ambiente no controlado. Los participantes fueron seleccionados en clínicas de internación y ambulatorias.

Se trató de un estudio de cohorte prospectivo y observacional que se dividió en dos fases: la primera, a corto plazo, evaluó los resultados a los 3 meses de tratamiento (que se hallan publicados); la segunda, a largo plazo, continuó la investigación por 6 meses más. Los pacientes fueron seleccionados entre enero de 2004 y junio de 2005, en 75 diferentes sitios en los países de Bosnia-Herzegovina, Eslovaquia, Eslovenia, Turquía, Arabia Saudita y Egipto.

Los participantes cumplían los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de TBP, e iniciaban tratamiento (o cambiaban de plan farmacológico) debido a un episodio maníaco o mixto. Se los dividió en dos grupos de acuerdo con la decisión médica de iniciar tratamiento con olanzapina (tanto en monoterapia como en combinación con otras medicaciones) o con un fármaco diferente. En función de facilitar la práctica clínica, los pacientes podían cambiar de tratamiento durante cualquier estadio de la investigación.

Se realizaron evaluaciones en la fase inicial en las semanas 1, 2, 3, 6 y 12. En la fase siguiente, a los 5, 7 y 9 meses: se registró en cada una el plan de medicación, el peso, el estado clínico y los efectos adversos que pudieran sufrir los participantes. La calidad de vida y el desempeño social fueron evaluados sólo en el tratamiento a largo plazo. Se utilizó la escala *Clinical Global Impressions Severity scale for overall symptoms of bipolar illness* (CGI-BP-S) para valorar la respuesta a la terapia: el estado del paciente se midió del 1 (normal, sin patología) al 7 (enfermedad muy grave). Otras escalas empleadas fueron la *Young Mania Rating Scale* (YMRS), que evalúa 11 síntomas de manía con puntajes de 0 a 60, y la *Hamilton depression scale, 5-item version* (HAMD-5), que valora 5 síntomas de depresión y contabiliza del 0 al 18. Se definió respuesta clínica ante la reducción en la CGI-BP-S en 1 punto si el puntaje basal era de 2, 3 o 4, y de 2 puntos si éste era mayor de 4. Se consideró remisión sintomática ante un puntaje del CGI-BP-S menor de 4 cuando el basal era mayor de 4 o menor que el inicial si éste era inferior a 4. Para evaluar la calidad de vida se utilizó el *European Quality of life instrument* (EQ-5D).

Se investigó la presencia de los siguientes efectos adversos: distonías, acatisia, parkinsonismo, discinesias tardías, sedación, fallas mnemónicas y dificultades en la concentración, mareos, problemas gastrointestinales, temblor, disfunción sexual, poliuria o nicturia, insomnio y trastornos menstruales. También fue registrada la existencia de intentos de suicidio y fallecimientos ocurridos durante el estudio.

Se compararon las diferencias entre los dos grupos utilizando la prueba exacta de Fisher (para variables categóricas) y la prueba t de Student (para variables continuas). Los puntajes basales de una lista de covariables seleccionadas *a priori* se ajustaron por factores de confusión. Las covariables incluyeron edad, sexo, país de origen, duración de los síntomas de bipolaridad, ciclado rápido, presencia de síntomas psicóticos, internación durante el año previo al estudio, otras medicaciones antimaníacas y el CGI-BP.

Participaron 899 pacientes, de los cuales 894 fueron seleccionados para el análisis. A 569 de ellos se les administró olanzapina inicialmente mientras que a 325 se les indicó otra medicación. Un porcentaje similar de ambos grupos completó el estudio (olanzapina: 87.5%, sin ella: 85.8%) y proporcionó información evaluable (olanzapina: 60.6%, sin ella: 66.8%). Las razones más comunes del abandono del estudio fueron: pérdida en el seguimiento, decisión del paciente y cambio del psiquiatra tratante.

Al comienzo, ambos grupos de pacientes sufrían manía bipolar moderada a grave. El 31.8% del grupo con olanzapina y el 39.1% del restante grupo habían sido diagnosticados con TBP hacía 10 o más años. La mayoría de los sujetos no habían tenido un episodio depresivo en los últimos 12 meses.

En general, los pacientes tratados con olanzapina fueron más

jóvenes, presentaban TBP por menos tiempo y sus puntajes de la HAMD-5 eran mayores que los de los sujetos que no recibieron ese fármaco. En cambio, la proporción de pacientes internados al comienzo del estudio fue mayor en el grupo no tratado con olanzapina.

Al comienzo de la investigación la mayoría de los participantes se hallaba polimedicado: el 97.8% tenía indicado un antipsicótico, el 74.5% un estabilizador del estado de ánimo y el 4.8% un antidepresivo. Al 19.6% se le recetó un solo fármaco en monoterapia: 22.1% del grupo con olanzapina y 15.1% del otro grupo. La mayoría de los pacientes de ambos grupos cambiaron al menos una medicación durante el estudio, pero menos sujetos del grupo con olanzapina cambiaron de grupo (con olanzapina: 54.9%, sin ella: 73.7%).

Las dosis medias diarias utilizadas en monoterapia y en combinación con otros medicamentos (al inicio y a los 9 meses, respectivamente) fueron: olanzapina 15.8 ± 5.5 mg, 11.3 ± 4.8 mg; risperidona 3.7 ± 1.7 mg, 2.7 ± 1.3 mg; haloperidol 16.0 ± 8.2 mg, 13.9 ± 6.7 mg; clorpromazina 245.6 ± 135.8 mg, 50 mg (sólo 1 paciente); litio 960.9 ± 283.9 mg, 981.1 ± 341.5 mg; ácido valproico $1\ 035.6 \pm 371.6$ mg, $1\ 022.1 \pm 392.2$ mg, y carbamazepina 622.7 ± 306.2 mg, 583.3 ± 265.7 mg.

Al finalizar el estudio, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en los puntajes de la CGI-BP-S, YMRS y HAMD-5 cuando los participantes fueron analizados según su grupo de tratamiento inicial. El *odds ratio* de pacientes que tuvieron buena respuesta a la terapia en el grupo con olanzapina (93.2%) comparado con el grupo sin ella (91.6%) fue de 1.26. El *odds ratio* de sujetos que presentaron una remisión sostenida en el grupo con olanzapina en comparación con el otro grupo fue de 1.47. Pero cuando se ajustó por factores de confusión como cambios en el plan farmacológico y abandono del estudio, se observó que los puntajes de CGI-BP-S, YMRS y HAMD-5 ($p < 0.001$) mejoraron más en el grupo tratado con olanzapina que en el grupo sin esta medicación, y esta diferencia se registró en la mayoría de las visitas. También se observó que los pacientes que recibieron olanzapina mostraron una respuesta más temprana que los del otro grupo. Ambos grupos revelaron mejorías en sus capacidades laborales, y en la valoración de la calidad de vida.

A los 9 meses, los efectos adversos informados con mayor frecuencia en los dos grupos fueron sedación, fallas en la memoria y la concentración, temblores y disfunción sexual. El grupo con olanzapina tuvo más probabilidades de presentar un aumento de peso superior al 7% del inicial. El incremento ponderal promedio fue de 3.1 kg, mientras que en el otro grupo resultó de 2.0 kg.

Hubo 8 intentos de suicidio en el grupo con olanzapina y 5 en el restante. Durante el estudio ocurrieron 3 fallecimientos: 2 por suicidio (uno en cada grupo) y otro por insuficiencia cardiorrespiratoria en el grupo con olanzapina.

Luego de ajustar los resultados por cambios en el tratamiento y el abandono de los participantes, los pacientes tratados con olanzapina presentaron valores menores en las escalas utilizadas para medir la gravedad del TBP que los del restante grupo. Si bien los dos grupos tuvieron una frecuencia similar de efectos adversos, los sujetos tratados con olanzapina presentaron un aumento de peso significativo. Los autores concluyen que la inclusión de la olanzapina en el tratamiento de esta enfermedad resulta beneficiosa. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de terapias combinadas, aclaran que los resultados favorables no pueden adjudicarse sólo a dicha droga.

Los hallazgos de este estudio de 9 meses de duración son consistentes con la información sobre el tratamiento en fase aguda (3 meses) y con un trabajo similar realizado en Europa Occidental: la principal mejoría en los síntomas del TBP ocurre en los primeros 3 meses de tratamiento y ésta puede mantenerse por otros 6 meses. Sin embargo, los autores advierten que debido a que la población comenzó el estudio

con síntomas de depresión leve, la mejoría en los puntajes de HAMD-5 con olanzapina y sin ella no puede ser interpretada de manera concluyente.

Los investigadores manifiestan que, en este trabajo, en los pacientes tratados con olanzapina se observó mejoría más rápidamente y tuvieron más probabilidades de lograr la remisión, de acuerdo con la CGI-BP-S.

Se observó que con el tratamiento los pacientes mejoraron su rendimiento laboral y la satisfacción con su vida, pero no su capacidad para mantener relaciones o vivir de manera independiente. Los autores lo adjudican a que el rendimiento laboral es más fácil de mejorar y evaluar que la capacidad de mantener relaciones sociales para las cuales, además, 9 meses resultarían pocos para realizar cambios en ese aspecto.

A pesar de que el número de efectos adversos disminuyó durante el estudio en los dos grupos, los pacientes tratados con olanzapina presentaron un mayor incremento de peso. El aumento ponderal es frecuente durante el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos atípicos en los sujetos con TBP. Por lo tanto, los autores señalan que los médicos deberían estimular a sus pacientes a que tomen medidas preventivas, como mantener una dieta saludable y realizar ejercicio físico.

Los investigadores destacan que los estudios prospectivos observacionales tienen la ventaja de presentar criterios de inclusión más amplios y un seguimiento del paciente en su ambiente natural. Si bien los estudios aleatorizados controlados son esenciales para establecer la eficacia de los nuevos tratamientos, los trabajos de observación proveen una visión más realista de cómo estas terapias actúan en condiciones ambientales menos rigurosas y, por lo tanto, permiten aplicar sus conclusiones a la práctica clínica.

Los autores reconocen que la falta de aleatorización y de doble ciego puede haber generado sesgos de selección y de observación, respectivamente. De hecho, se comprobó un sesgo de selección, que en este caso reflejaría la práctica clínica diaria en estas regiones, en el hecho de que el grupo tratado con olanzapina fue en promedio más joven, tenía un menor porcentaje de pacientes internados, un menor tiempo de curso de enfermedad y una mayor gravedad de los síntomas de depresión en comparación con el restante grupo. Estas características, señalan los autores, pueden haber favorecido la mejor evolución de dicho grupo; por ejemplo, es razonable asumir que los pacientes ambulatorios diagnosticados hace menos tiempo con TBP deben estar menos gravemente enfermos y tendrán más probabilidades de mantener adecuadas relaciones sociales, un mejor ambiente familiar, más capacidad para trabajar y mejor control de su sintomatología. Las características de este estudio permitieron a los médicos valorar el tipo y dosis de medicación de acuerdo con su evaluación de cada paciente, lo que refleja mejor la práctica clínica diaria, y puede haber influido en el alto índice de adhesión de los participantes y en los buenos resultados observados tras los tratamientos.

Los autores concluyen que este estudio indica la utilidad de la olanzapina en el tratamiento de pacientes con TBP de Europa Central y Oriental, Medio Oriente y África. Si bien los resultados no pueden atribuirse a la olanzapina en monoterapia, dada la alta frecuencia de combinaciones con otra medicación, la falta de aleatorización, doble ciego y control con placebo, se observó que los pacientes con olanzapina en su plan farmacológico presentaron una evolución más favorable que aquellos que no incluyeron dicha droga, pero tuvieron un mayor aumento de peso. Aunque la muestra de participantes de este estudio pueda no ser representativa de toda la población de estas regiones, éste es el primer trabajo que obtuvo datos sobre el tratamiento del TBP en áreas donde la información resulta escasa.

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°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	Señale la opción correcta sobre la actividad del estriado ventral en pacientes con anorexia nerviosa:	A) Aumenta ante la exposición a imágenes de mujeres con peso normal. B) Disminuye ante la exposición a imágenes de mujeres con peso normal. C) Aumenta ante la exposición a imágenes de mujeres con peso bajo. D) Disminuye ante la exposición a imágenes de mujeres con peso bajo.
2	¿Cuál de los siguientes parámetros debe evaluarse al inicio del tratamiento de los sujetos bipolares?	A) Circunferencia abdominal. B) Tensión arterial. C) Hepatograma, electrolitos, urea y creatinina. D) Todas son correctas.
3	Señale la opción correcta sobre la administración de olanzapina en caso de esquizofrenia:	A) Es una droga eficaz y bien tolerada en pacientes que cursan una fase aguda. B) Es eficaz en presencia de agitación y excitación psicomotriz. C) Su administración puede mejorar el cumplimiento terapéutico. D) Todas son correctas.
4	¿Qué efecto tiene la duloxetina sobre el dolor asociado al trastorno de ansiedad generalizada?	A) Ninguno. B) Lo disminuye sólo a largo plazo. C) Lo disminuye sólo a corto plazo. D) Lo disminuye a corto y largo plazo.
5	Señale la opción correcta sobre la utilidad de la atomoxetina para el tratamiento de los pacientes con TDAH:	A) Sólo es útil en pacientes sin comorbilidades. B) No es útil en pacientes que recibieron otros tratamientos. C) Provoca una mejoría sintomática significativa. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Aumenta ante la exposición a imágenes de mujeres con peso bajo.	Las mujeres con anorexia nerviosa presentan un aumento significativo de la actividad del estriado ventral ante las imágenes de mujeres con peso bajo en comparación con lo observado ante las imágenes de mujeres con peso normal.	C
2	Todas son correctas.	Al inicio del tratamiento se recomienda medir la circunferencia abdominal, el índice de masa corporal y la tensión arterial. Asimismo, debe efectuarse un hemograma completo, un hepatograma, obtenerse el perfil lipídico y medirse el nivel de electrolitos, urea, creatinina y glucemia en ayunas.	D
3	Todas son correctas.	La olanzapina es una droga eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que cursan una fase aguda de la enfermedad. Dicha eficacia se verificó especialmente en la agitación y la excitación psicomotriz. Además, puede mejorar el cumplimiento terapéutico.	D
4	Lo disminuye a corto y largo plazo.	El trastorno de ansiedad generalizada se asocia con la presencia de síntomas físicos dolorosos de diferente gravedad. El tratamiento con duloxetina a corto y largo plazo provoca una mejoría de dichos síntomas.	D
5	Provoca una mejoría sintomática significativa.	La administración de atomoxetina resultó en una mejoría significativa de los síntomas de TDAH independientemente de la presencia de comorbilidades o los antecedentes terapéuticos de los pacientes.	C