

**Volumen 12, Número 5, Junio 2010**

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

**Artículos distinguidos**

**A - La Restricción de la Politerapia Antipsicótica en una Institución Estatal se Asoció con Mejor Desempeño de los Psiquiatras**  
Jeffrey R. Nurenberg, SIIC.....4

**Informes seleccionados**

**Reseñas seleccionadas**

**1 - Características y Consecuencias de la Activación del Receptor Muscarínico por la Proteína Tau**  
Gómez-Ramos A, Díaz-Hernández M, Avila J y colaboradores  
European Neuropsychopharmacology 19(10):708-717, Oct 2009.....8

**2 - Factores Asociados con Alcanzar un Nivel Sintomático Mínimo en Pacientes Esquizofrénicos: Resultados del Estudio de 3 Años Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcomes Study**  
Treuher T, Martenyi F, Saylan M, Dyachkova Y  
International Journal of Clinical Practice 64(6):697-706, May 2010.....9

**3 - Eficacia de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina sobre el Desempeño Cognitivo de los Pacientes con Enfermedad de Alzheimer tratados con Inhibidores de la Colinesterasa**  
Rozzini L, Vicini Chilovi V, Padovani A y col.  
International Psychogeriatrics 22(1):114-119, Feb 2010.....11

**4 - Síndrome Metabólico: Estudio de Seguimiento en Pacientes Internados por Depresión Aguda**  
Richter N, Juckel G, Assion H  
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 260(1):41-49, Feb 2010.....12

**5 - Las Hormonas Vinculadas con el Estrés en Pacientes con Trastorno por Estrés Posttraumático Provocado por un Infarto de Miocardio y el Papel de la Depresión Comórbida**  
Von Känel R, Schmid J, Begré S y col.  
Journal of Affective Disorders 121(1-2):73-79, 2010.....14

**6 - Efectos Crónicos del Consumo de Marihuana sobre el Sistema de Recompensa Humano...**  
Van Hell H, Vink M, Ramsey N y col.  
European Neuropsychopharmacology 20(3):153-163, Mar 2010.....15

**7 - La Duloxetina en el Tratamiento de los Pacientes Ancianos con Trastorno Depresivo Mayor: Análisis de la Información Publicada**  
Mancini M, Gianni W, Rossi A y Amore M  
Expert Opinion on Pharmacotherapy 10(5):847-860, Abr 2009.....17

**8 - Duloxetina 60 mg/día para la Prevención de Recurrencias Depresivas: Análisis Post Hoc de un Estudio de Prevención de Recurrencias**  
Kelin K, Berk M, Perahia D y col.  
International Journal of Clinical Practice 64(6):719-726, May 2010.....20

**Novedades seleccionadas**

**9 - La Atomoxetina Mejora la Calidad de Vida de los Pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad**  
Escobar R, Montoya A, Fuentes J y col.  
Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 19(3):253-263, Jun 2009.....22

**10 - Asociación entre el Subtipo de Demencia y la Gravedad de los Síntomas Conductuales y Psicológicos**  
Thompson C, Brodaty H, Trollor J, Sachdev P  
International Psychogeriatrics 22(2):300-305, 2010.....23

**11 - Asociación entre la Reserva Cognitiva y las Manifestaciones Clínicas de la Neurodegeneración**  
Pernecky R, Pohl C, Diehl-Schmid J y col.  
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 259(6):362-367, Sep 2009.....25

**12 - La Inclusión de Olanzapina en Esquemas de Tratamiento Favorece el Cumplimiento Terapéutico a Largo Plazo en Pacientes Latinoamericanos con Trastorno Bipolar**  
García-Bonetto GM, Nieto IR, Ruiz I y col.  
Archivos de Neurociencias 14(4):221-230, Ago 2009.....26

**13 - El Temperamento Ciclotímico Debería Incluirse Dentro del Espectro Bipolar**  
Maina G, Salvi V, Rosso G, Bogetto F  
Journal of Affective Disorders 121(3):199-203, Mar 2010.....28

Contacto Directo.....29

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

**Conexiones Temáticas**

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

Especialidades	Artículos, números
Bioquímica.....	1
Cardiología.....	4, 5
Educación Médica.....	A
Endocrinología y Metabolismo.....	5
Epidemiología.....	12, 13
Farmacología.....	A, 2, 3, 7-9, 12, 13
Geriatría.....	A, 3, 7, 10, 11
Medicina Interna.....	4, 5, 10, 11
Neurología.....	1, 3, 6, 10, 11
Toxicología.....	6





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

### Consejo Superior

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

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

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

  
Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://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 - La Restricción de la Politerapia Antipsicótica en una Institución Estatal se Asoció con Mejor Desempeño de los Psiquiatras

Jeffrey R. Nurenberg, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Associate Professor of Psychiatry and Medical Director, Psychiatry Greystone Park Psychiatric Hospital and University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, EE.UU.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/autorb.php/105939](http://www.siicsalud.com/dato/autorb.php/105939)



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

#### Abstract

*A moderate intensity performance improvement initiative at a state psychiatric hospital to reduce antipsychotic polypharmacy was undertaken in November 2001. The Chief of Psychiatry met with each of 14 psychiatrists, comparing their rates of polypharmacy with that of their peers, and asked all to attempt a 10% decrease in antipsychotic polypharmacy. Polypharmacy fell significantly from 40 percent of patients treated with antipsychotics in November 2001 to 31 percent in August 2002. Reduced polypharmacy was not related to baseline rates or associated with increased use of other psychotropic medications. Rates of polypharmacy in 2006-2008 appear to have reverted to the 40% range, however. During a period of institutional change, possibly associated with increased clinical acuity, antipsychotic polypharmacy approached 67%. While an only modestly intensive intervention by leadership appeared to reduce polypharmacy in 2001, studies are required to determine whether such efforts can be efficacious under different, more acute clinical conditions.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/expertoingles.php/105939](http://www.siicsalud.com/des/expertoingles.php/105939)

#### Introducción

La polifarmacia en psiquiatría es creciente y también se observa respecto de la administración de antipsicóticos. Los índices de polimedición difieren según el ámbito clínico considerado.<sup>1-5</sup> Los fundamentos de la polifarmacia antipsicótica incluyen mejorar la eficacia del tratamiento en pacientes refractarios, la obtención de un control sintomático rápido, la minimización de los efectos adversos de la primera droga administrada y el tratamiento complementario ante la administración de dosis máximas de una determinada droga.<sup>6</sup> No obstante, en muchas ocasiones la polimedición no tiene una justificación adecuada y puede provocar una disminución de la eficacia del tratamiento de algunos pacientes.<sup>7</sup> La situación mencionada puede resultar de la falta de evaluación regular de los esquemas terapéuticos, de la negativa a afrontar un riesgo de recaídas cuando los pacientes se encuentran estables, del fracaso por completar el abandono progresivo de una droga y de la focalización del tratamiento en un síntoma aislado.

#### Resumen

En noviembre de 2001 comenzó una iniciativa de intensidad moderada para lograr mejorar el desempeño de los profesionales en un hospital psiquiátrico estatal con el objetivo de disminuir la politerapia antipsicótica. El Jefe de Psiquiatría se reunió con cada uno de los 14 psiquiatras, comparó los índices de politerapia entre los colegas y solicitó una disminución del 10% de la politerapia antipsicótica. La politerapia disminuyó significativamente, ya que se observó en el 40% de los pacientes tratados con antipsicóticos en noviembre de 2001 y en el 31% en agosto de 2002. La disminución no se relacionó con los índices iniciales de politerapia o con el aumento del uso de otros psicofármacos. Sin embargo, los índices de politerapia retornaron al 40% entre 2006 y 2008. Durante un período de cambio institucional posiblemente asociado con un aumento de la cantidad de pacientes agudos, la politerapia alcanzó el 67%. Si bien la intervención de intensidad moderada efectuada por un Jefe de Servicio en 2001 redujo la politerapia, son necesarios estudios adicionales para determinar si dicha estrategia puede ser eficaz en presencia de poblaciones de pacientes con cuadros clínicos más agudos.

Otros motivos de polifarmacia inadecuada incluyen la presión por parte de otros miembros del equipo terapéutico, el rechazo del empleo de clozapina y la cantidad limitada de personal en comparación con el número de pacientes, que favorece la administración de drogas en reemplazo de un tratamiento interpersonal intensivo.<sup>8,9</sup> Diferentes intervenciones, muchas de ellas aplicadas durante la década de 1970, resultaron en cierta medida exitosas para disminuir la polimedición por parte de los psiquiatras. Dichas intervenciones incluyeron la consulta con un farmacólogo,<sup>10</sup> la divulgación de artículos y videos educativos,<sup>11</sup> las evaluaciones efectuadas por colegas<sup>12,13</sup> y el monitoreo informático y la comunicación continuos.<sup>14,15</sup>

El fenómeno de la polifarmacia puede ser especialmente frecuente en instituciones públicas para internación, donde muchos pacientes sufren enfermedades mentales crónicas y refractarias y presentan comorbilidades varias.

Como parte de la iniciativa de mejorar el desempeño destinada a disminuir la polimedición en un hospital estatal del noreste de Estados Unidos, llevamos a cabo una intervención de baja intensidad para aumentar el nivel de conciencia y reducir las combinaciones innecesarias de antipsicóticos. Evaluamos si la polimedición disminuía

**Participaron de la investigación:** Steven J. Schleifer, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark; Patrick Vijayalakshmy, Brooke Army Medical Center, San Antonio, EE.UU.

como consecuencia del llamado de atención del psiquiatra tratante por parte del Jefe de Psiquiatría. Además, se brindó un resumen de la información sobre la forma de prescripción de cada psiquiatra en comparación con sus colegas. En el presente artículo se resumen los efectos significativos de dicha intervención informados con anterioridad<sup>16</sup> y se discuten los patrones de polifarmacia observados en la misma institución luego de varios años.

### Métodos

Los modos de prescripción inicial en la institución estatal fueron resumidos sobre la base de las órdenes elaboradas por cada psiquiatra en mayo de 2001. Dicho resumen incluyó una comparación entre la cantidad de pacientes que recibían uno, dos o más antipsicóticos y una descripción de la cantidad de psicofármacos no antipsicóticos prescritos. Durante los meses siguientes se realizaron discusiones de casos, consultas con psiquiatras y seminarios de actualización en psicofarmacología. No obstante, en noviembre de 2001 se observó una frecuencia similar de polimedicación antipsicótica. Esto indicó que los datos obtenidos coincidieron con la práctica habitual y que la aplicación del programa educativo tuvo un efecto limitado sobre el modo de prescripción de los profesionales. Luego se implementó una intervención adicional según la cual el nuevo Jefe de Psiquiatría tomó conocimiento del desempeño de cada psiquiatra y comparó la información obtenida entre los colegas en forma confidencial y anónima. Además se comunicó la expectativa general, elaborada según la información disponible y la experiencia clínica, de lograr una disminución mínima de la polimedicación del 10%. También se aseguró al personal que los resultados de esta iniciativa para mejorar su desempeño no influirían sobre la evaluación anual de su labor. Las prescripciones efectuadas por los médicos en agosto de 2002 fueron comparadas con la información obtenida en noviembre de 2001 (pruebas de chi cuadrado y de Pearson, todas bilaterales, con el programa SPSS versión 12.0.1). Los análisis realizados fueron aprobados por el Consejo de Revisión Institucional.

### Resultados iniciales de la intervención

De acuerdo con la información correspondiente a los 14 psiquiatras integrantes del equipo terapéutico en noviembre de 2001 y agosto de 2002, 50 pacientes recibieron medicación no antipsicótica (población hospitalaria aproximada de 600 pacientes). Los antipsicóticos convencionales fueron prescritos al 53% de los pacientes en noviembre de 2001 y al 46% en agosto de 2002 (la disminución se aproximó a un nivel estadísticamente significativo: chi cuadrado = 5.7, df 2,  $p < 0.06$ ). Aproximadamente el 75% de los pacientes se les prescribieron antipsicóticos atípicos en cada período. Los antipsicóticos prescritos con mayor frecuencia en ambos períodos fueron olanzapina, risperidona y haloperidol (cerca de 1/3 de los pacientes tratados con haloperidol recibió formulaciones de depósito).

La polifarmacia antipsicótica (para el total de los pacientes tratados con antipsicóticos,  $n = 850$ ) disminuyó desde el 40% en 2001 (el 1.6% recibió prescripción para tres antipsicóticos) hasta el 31% en 2002 (el 1.2% recibió prescripción para tres antipsicóticos; chi cuadrado = 8.2, df 1,  $p < 0.004$ ). La polimedicación "mixta" (administración de al menos un agente atípico combinado con al menos un agente convencional) disminuyó desde el 35.6% en 2001 hasta el 27.4% en 2002 (chi cuadrado = 6.4, df 1,  $p < 0.02$ ). Las combinaciones de antipsicóticos convencionales (1.8% al inicio y 2.2% durante el seguimiento) y antipsicóticos típicos (6.3% al 4.2%) fueron menos frecuentes. Todos los psiquiatras excepto uno disminuyeron el empleo de polifarmacia y el 57% alcanzó el objetivo de al menos un 10% de disminución. No se hallaron datos que indicaran que los psiquiatras que más utilizaban la

polimedicación disminuyeran dicha práctica en mayor medida que los que menos la utilizaban al inicio del estudio.<sup>16</sup> La disminución de la polimedicación antipsicótica no se asoció con aumento del empleo de otros psicofármacos (cantidad media de psicofármacos no antipsicóticos 1.9 en noviembre de 2001 y 1.8 en agosto de 2002;  $t = 1.0$ , df 13,  $p = ns$ ).

Se observó una tendencia hacia la falta de disminución de la polifarmacia para los pacientes que recibían formulaciones de depósito. Las únicas drogas administradas en formulaciones de depósito fueron el haloperidol y la flufenazina. La polimedicación de los pacientes tratados o no con agentes de depósito fue 63% y 38%, en noviembre de 2001, y 61% y 30%, en agosto de 2002, respectivamente (disminución significativa para los pacientes que no recibían medicación de depósito (chi cuadrado = 5.9, df 1,  $p < 0.02$ ) pero no para aquellos que la recibían (chi cuadrado = 0.05, df 1,  $p = ns$ ). Este hallazgo sería consecuencia de la falta de disponibilidad para el uso de agentes atípicos de depósito ante la posibilidad de indicar ambos tipos de formulaciones.

### Comentarios sobre la intervención

La iniciativa de mejorar el desempeño realizada mediante una intervención de supervisión individualizada de baja intensidad resultó en una disminución significativa pero moderada de la polifarmacia (desde el 40% hasta el 31%). Las consultas y la educación aplicadas con anterioridad no tuvieron efecto sobre la polimedicación. No se aplicaron otras intervenciones desde noviembre de 2001 hasta agosto de 2002 que podrían haber provocado la disminución (por ejemplo, no se realizaron cambios de formularios o restricciones sobre la prescripción de antipsicóticos, cambios en la formación del personal de enfermería o advertencias por parte de los farmacéuticos). Debe destacarse que la estrategia de mejorar el desempeño no incluyó sanciones ni alteración de la condición de anonimato. Sólo se aplicó sobre la base de la comunicación de las expectativas personales del Jefe de Psiquiatría y de la provisión de información individualizada. La estrategia tampoco consistió en la proscripción de combinaciones específicas de drogas ni en la asociación del modo de prescripción con parámetros clínicos específicos. En cambio, ofreció una expectativa general de desempeño (que todos los psiquiatras disminuyan un 10% la utilización de la polifarmacia sin importar el nivel inicial de dicha práctica) sin afectar la responsabilidad y la autoridad de cada psiquiatra para realizar el cambio. El hecho de que no aumentara la prescripción de psicofármacos no antipsicóticos sugiere que los médicos no realizaron una simple adecuación de las clases de drogas para satisfacer la orden de su director. Además, la ausencia de cambios observada entre los pacientes que recibieron prescripción para drogas de depósito sugirió que los médicos evaluaron los fundamentos de la polimedicación en lugar de realizar cambios arbitrarios de su modo de prescribir. El proyecto no se asoció con la aparición de eventos adversos. Esto sugiere que la disminución de la polifarmacia se realizó sin consecuencias negativas, como fue informado con anterioridad.<sup>17</sup>

Las limitaciones del presente estudio naturalista incluyen la posibilidad de que la disminución de la polimedicación observada en el hospital se haya relacionado con cambios en la población de pacientes. Esto fue improbable ya que los criterios de admisión y alta hospitalaria no cambiaron significativamente durante los nueve meses de duración del proyecto. El análisis conjunto de la información correspondiente a todos los pacientes tampoco permite determinar si los cambios de la práctica médica se restringieron a los pacientes nuevos. No se evaluaron factores que pudieran exagerar la polifarmacia, como la realización de cambios del esquema terapéutico o la derivación reciente de los pacientes a un psiquiatra nuevo. Tampoco evaluamos los

cambios de dosis o de medicamentos “a demanda” en relación con la disminución de la polimedicación.

### La polifarmacia antipsicótica seis años después

Desde 2002 se llevaron a cabo escasas intervenciones para evaluar la polimedicación y no se aplicaron restricciones a la prescripción de fármacos. Hubo discusiones periódicas con el personal médico y una iniciativa limitada según la cual el Director Médico anunció la revisión de varios casos (< 10) de polifarmacia “triple” (diciembre de 2005). Varias semanas después de la revisión, la polimedicación triple se abandonaba en todos los casos, excepto dos. Una vez más, esto destaca la eficacia de un simple llamado de atención al médico tratante acerca de la polifarmacia.

Recientemente evaluamos un resumen de la información disponible sobre la polimedicación durante los últimos años. Los índices de polifarmacia antipsicótica retornaron aproximadamente al 40% en 2006 y permanecieron en ese nivel. Los informes trimestrales revelaron índices de 41.2% a 42.7% en 2006. No obstante, en 2007 dichos índices aumentaron desde 43.9% hasta 49.3% y alcanzaron un máximo de 66.7% en la primavera de 2008. Luego disminuyeron moderadamente hasta 57.8%, a principios del verano, y llegaron a 53.8%, en diciembre de 2008.

Los últimos patrones de polifarmacia observados se relacionarían con diversos factores. Aparentemente, los índices cercanos al 40% observados antes de la intervención fueron restablecidos en 2006. Es posible que esto refleje un retorno a los índices “naturales” de nuestro sistema. La tendencia natural de los médicos sería el empleo de un nivel mayor de polimedicación, frecuentemente para evitar un esfuerzo, por ejemplo en respuesta a la demanda de administración de más medicación a los pacientes considerados “resistentes al tratamiento” por parte de otros miembros del equipo terapéutico. En coincidencia, era esperable la disminución del efecto de la intervención realizada en 2001-2002 a medida que transcurrió el tiempo. El efecto de la intervención podría haberse atenuado aun más como consecuencia del recambio (moderado) del personal médico (sólo el 57% de los 14 psiquiatras originales permaneció en el equipo terapéutico durante 2008).

El aumento significativo del índice de polimedicación observado en 2007-2008 alcanzó el 70% y podría ser atribuido a los cambios del entorno clínico que tuvieron lugar durante ese lapso. En el transcurso de los últimos años (2006-2008) se ha puesto énfasis en los abordajes terapéuticos relacionados con el bienestar y la recuperación. Asimismo, tuvo lugar una iniciativa ininterrumpida y exitosa para otorgar el alta hospitalaria a muchos pacientes crónicos. A pesar del aumento de la demanda de admisiones debido a

la disminución de la capacidad de algunos servicios de atención comunitaria, la población hospitalaria se logró disminuir desde 650 hasta 550 individuos, aproximadamente. Con el alta de los pacientes crónicos podría esperarse un aumento de los casos agudos debido a la admisión de nuevos pacientes que requieren hospitalización. Esto resultaría en una cantidad mayor de pacientes graves. Más allá del cambio de la población de pacientes, el hospital sufrió un cambio significativo al trasladarse a edificios nuevos ubicados en el mismo terreno tras muchos años de planificación y construcción. Dicho traslado se efectuó a mediados de julio de 2008. Esta situación podría resultar en cierta inestabilidad clínica. El aumento de mayor magnitud de la frecuencia de polifarmacia coincidió con los meses de preparación y espera de la mudanza. Se generaron preocupaciones relacionadas con la incertidumbre sobre la fecha real de la mudanza, la planificación de la redistribución de los pacientes a equipos terapéuticos nuevos y los efectos anticipados de la mudanza sobre los pacientes clínicamente inestables. El retroceso desde los niveles más elevados de polimedicación una vez concretada la mudanza del hospital podría representar la diferencia entre el nivel significativo de preocupación anticipada y la situación real menos grave relacionada con el cambio.

### Conclusión y perspectivas

La aplicación de una iniciativa de intensidad moderada orientada a mejorar el desempeño profesional en una institución estatal se asoció con una disminución de la polimedicación antipsicótica por parte de la mayoría de los médicos. Los hallazgos iniciales permiten sugerir que dicha inversión moderada de esfuerzo puede resultar en un cambio significativo. El seguimiento naturalista permitió indicar que, en un ámbito como el nuestro, el nivel inicial de polifarmacia antipsicótica se aproxima al 40%. Dicho índice aparenta estar sujeto, a corto plazo, a cambios moderados favorables o adversos como consecuencia de la alteración de las condiciones clínicas o de la aplicación de iniciativas de mejorar el desempeño. Planeamos evaluar si la aplicación de una intervención similar a la realizada en 2001 tendrá un efecto comparable en la actualidad. Sin embargo, es posible que como consecuencia de los cambios de la población de pacientes, la polimedicación se considere justificada más frecuentemente por los médicos y que la repetición de la intervención no resulte en una reducción comparable del índice de polifarmacia.

*Los autores no manifiestan “conflictos de interés”.*

Recepción: 12/6/2009 - Aprobación: 1/12/2009

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

### Bibliografía

1. Sim K, Su A, Fujii S et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *British Journal of Clinical Pharmacology* 58:178-183, 2004.
2. Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12:41-8, 2003.
3. Barbuti C, Nosè M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Bindman J, Leese M, Helm H, Koeter M, Weinmann S, Tansella M. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 21:355-62, 2006.
4. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998-2003. *Clin Ther* 29:183-95, 2007.
5. Pandurangi AK, Dalkilic A. Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract* 14:345-67, 2008.
6. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry* 65:1597-1600, 2004.
7. Adan-Manes J, Garcia-Parajua P. Aripiprazole in combination with other antipsychotic drugs may worsen psychosis. *J Clin Pharm Ther* 34:245-6, 2009.
8. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Rational and irrational polypharmacy. *Psychiatric Services* 52:1033-1036, 2001.
9. Gören JL, Parks JJ, Ghinassi FA, Milton CG, Oldham JM, Hernandez P, Chan J, Hermann RC. When is antipsychotic polypharmacy supported by research evidence? Implications for QI. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 34:571-82, 2008.
10. Chien C, Solomon K, Platek TE. Macro-monitoring: a step toward rational psychopharmacotherapy. *Am J Hospital Pharmacy* 35:397-402, 1978.
11. Schroeder NH, Caffey EM, Lorei TW. Antipsychotic drugs: can education change prescribing practices? *J Clin Psychiatry* 40:186-189, 1979.



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](http://www.siic.info)

# 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 - Características y Consecuencias de la Activación del Receptor Muscarínico por la Proteína Tau

Gómez-Ramos A, Díaz-Hernández M, Avila J y colaboradores

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM); Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

[Characteristics and Consequences of Muscarinic Receptor Activation by Tau Protein]

European Neuropsychopharmacology 19(10):708-717, Oct 2009

*La proteína tau y la acetilcolina tienen un patrón de afinidad y un perfil de desensibilización de los receptores muscarínicos diferentes, lo cual tiene consecuencias sobre la supervivencia neuronal.*

La muerte neuronal observada en pacientes con enfermedad de Alzheimer se asocia con la presencia de placas seniles y haces neurofibrilares intracelulares. De hecho, la existencia de estos últimos se correlaciona con la degeneración nerviosa. Una vez que la célula muere, los haces neurofibrilares pueden trasladarse al espacio extracelular. La cantidad de estructuras neurofibrilares extracelulares se correlaciona de manera inversa con la cantidad de células nerviosas vivas.

La proteína tau se encuentra asociada a los microtúbulos y su forma hiperfosforilada constituye el componente principal de los haces neurofibrilares. De acuerdo con lo observado en la corteza entorrinal, la patología tau se asocia con una pérdida grave de marcadores colinérgicos. Según lo informado en estudios recientes, la acumulación de la proteína tau en el espacio extracelular es neurotóxica y la propagación de dicha toxicidad a las células circundantes resulta en un patrón de muerte celular característico de la enfermedad de Alzheimer. También se propuso que la toxicidad de la proteína tau extracelular tiene lugar mediante la activación de los receptores muscarínicos M1 y M3. No queda claro por qué la acetilcolina no induce dicha toxicidad. Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar diferentes parámetros de activación de los receptores muscarínicos por parte de la acetilcolina o de la proteína tau.

#### Métodos

Se emplearon anticuerpos monoclonales de origen murino anti-HA 12CA5 y el anticuerpo anti-tau denominado tau5. También se utilizaron un antisuero policlonal de conejo contra el receptor muscarínico M1, plásmidos con el promotor del citomegalovirus (CMV) y ADN complementario (ADNc) con codificación para los receptores M1 y M3 humanos (CHRM1 y CHRM3, respectivamente). Por último se empleó el plásmido pcDNA3.1 y el reactivo de transfección Lipofectamine 2000.

Luego del aislamiento de la isoforma recombinante tau42 se procedió a su caracterización mediante electroforesis y tinción con azul de Coomassie. Para llevar a cabo algunos experimentos, la proteína tau se marcó con sulfoindocianina

Cy5. Se utilizaron cultivos de células de neuroblastoma humano SH-SY5Y y fibroblastos de riñón de mono verde africano COS-7. Las células fueron transfectadas en forma transitoria con CHRM1 o CHRM3 y las células control, con el vector vacío pcDNA3.1. En algunos casos, las células transfectadas fueron tratadas con proteína tau marcada con Cy5 antes de llevar a cabo la inmunofluorescencia. Los cultivos de neuronas del hipocampo se obtuvieron de cerebros de ratones normales. El análisis de inmunofluorescencia se efectuó en células COS-7 transfectadas en forma temporal y cultivos neuronales primarios. Luego se llevaron a cabo ensayos mediante microfluorometría en cultivos de neuronas hipocámpicas y células COS-7. Por último, se realizó una electroforesis en gel y un Western blot.

#### Resultados

La proteína tau puede interactuar con los receptores muscarínicos M1 y M3. Para evaluar las diferencias entre la activación de dichos receptores por parte de la proteína tau o la acetilcolina se emplearon células COS-7 no neuronales transfectadas transitoriamente con ADNc correspondiente a uno de los receptores. La microfluorometría permitió analizar el aumento del nivel de calcio intracelular inducido por la activación muscarínica. El resultado indicó que la aplicación de acetilcolina o proteína tau a las células transfectadas con el plásmido vacío no generó corrientes de calcio intracelular. En cambio, la evaluación de las células transfectadas con el ADNc que codifica para el receptor muscarínico M1 señaló un aumento de la concentración intracelular de calcio ante la exposición a acetilcolina o proteína tau. El pretratamiento de las células con el antagonista muscarínico atropina inhibió las respuestas mencionadas.

Se llevaron a cabo estudios de inmunocolocalización con el fin de evaluar si el efecto de la proteína tau sobre la concentración intracelular de calcio de las células que poseen receptores muscarínicos se debió a la interacción directa entre la proteína y los receptores. La proteína tau se colocalizó en forma completa con el receptor M1 inmediatamente luego de su aplicación a los cultivos celulares. La interacción fue específica ya que la preincubación con atropina inhibió la colocalización. Esta última fue notoria aun al incorporar acetilcolina en exceso. Por lo tanto, la acetilcolina no desplaza a la proteína tau de su unión a los receptores muscarínicos.

La realización de estudios farmacológicos en células COS-7 que expresaban receptores M1 y M3 permitió caracterizar el papel agonista de la proteína tau. Según los resultados obtenidos, la proteína tiene una afinidad más elevada por los receptores M1 y M3 en comparación con la acetilcolina. Una vez obtenidos estos resultados se evaluó si la proteína tau podía generar desensibilización de los receptores al igual que la acetilcolina. Como resultado se verificó que sólo la acetilcolina provoca desensibilización de receptores. En consecuencia, si bien la proteína tau y la acetilcolina pueden activar a los receptores muscarínicos, dicha activación tiene lugar mediante mecanismos diferentes.

La acetilcolina es degradada rápidamente en el espacio extracelular mediante acetilcolinesterasas. Este mecanismo

pone fin a la activación de los receptores muscarínicos. En cambio, se desconoce el tiempo de persistencia de la proteína tau en el espacio extracelular. Los resultados del presente estudio permiten indicar que la proteína tau tiene resistencia al entorno extracelular y esto le permite ejercer un efecto duradero sobre las neuronas. Por último, se evaluó si la estimulación reiterada de las neuronas del hipocampo por parte de la proteína tau induce un aumento creciente del nivel de calcio intracelular. De acuerdo con los hallazgos, el incremento de calcio intracelular inducido por la proteína tau no disminuyó a medida que transcurrió el tiempo sino que fue creciente. Puede concluirse que las neuronas hipocámpicas son capaces de acumular niveles elevados de calcio intracelular y desencadenar cascadas intracelulares dependientes del calcio que no pueden ser generadas por la acetilcolina.

### Discusión

Los resultados de esta investigación permiten confirmar que la proteína tau interactúa con los receptores M1 y M3 con una afinidad 10 veces superior en comparación con la acetilcolina. Además, a diferencia de esta última, la proteína tau no induce desensibilización de los receptores muscarínicos del hipocampo y persiste en el espacio extracelular durante un tiempo prolongado. Otro hallazgo a destacar es que el aumento del calcio intracelular generado por la proteína tau es lo suficientemente elevado para inducir citotoxicidad. Este efecto se vincula con el perfil farmacodinámico de la acetilcolina y de la proteína tau ya que sólo la primera puede desensibilizar los receptores muscarínicos. También se destaca que la proteína tau tiene una afinidad superior por los receptores M1 y M3 en comparación con la acetilcolina. Lo antedicho podría explicar por qué, a diferencia de los agonistas fisiológicos, la proteína tau tiene un efecto neurotóxico mediado por su unión a los receptores muscarínicos.

Podría sugerirse que la progresión de las taupatías neurodegenerativas depende de la expresión de receptores muscarínicos neuronales. Además, la vida media larga de la proteína tau en el espacio extracelular favorece su capacidad para activar receptores muscarínicos durante períodos prolongados en contraposición con la acetilcolina, que tiene una vida media breve. También debe considerarse que la proteína tau actúa sobre los receptores M1 y M3 y que dichos receptores tienen una distribución cerebral diferente. Mientras que el receptor M1 se encuentra en casi todas las regiones cerebrales, el receptor M3 se ubica principalmente en el hipocampo. Por lo tanto, la acción de la proteína tau sobre el receptor M1 resulta en una neurotoxicidad más generalizada. No obstante, la afinidad de la proteína tau por los receptores M3 es superior en comparación con la que presenta por los receptores M1. Los hallazgos son importantes respecto de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. Por último, se informó que la proteína tau no fosforilada es más tóxica que la forma fosforilada y que el nivel de fosforilación puede diferir entre la proteína intracelular y la extracelular. Son necesarios estudios adicionales para evaluar la importancia del nivel de fosforilación de la proteína tau extracelular respecto de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

### Conclusión

La proteína tau y la acetilcolina tienen un patrón diferente de afinidad y desensibilización de los receptores muscarínicos, que tiene consecuencias distintas sobre la supervivencia neuronal.

## 2 - Factores Asociados con Alcanzar un Nivel Sintomático Mínimo en Pacientes Esquizofrénicos: Resultados del Estudio de 3 Años *Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcomes Study*

Treuer T, Martenyi F, Saylan M, Dyachkova Y

Eli Lilly Regional Operations GmbH, Viena, Austria; Lilly Research Laboratories, Indianápolis, EE.UU.

[Factors Associated with Achieving Minimally Symptomatic Status by Patients with Schizophrenia: Results from the 3-Year Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcomes Study]

*International Journal of Clinical Practice* 64(6):697-706, May 2010

*La monoterapia con olanzapina se asocia con cumplimiento terapéutico superior y con probabilidad mayor de alcanzar una mejor respuesta terapéutica en comparación con la administración de otros antipsicóticos.*

El objetivo del tratamiento de los pacientes esquizofrénicos es lograr la recuperación y el sostenimiento de la remisión sintomática. No obstante, su evolución es variable a pesar del perfeccionamiento de las estrategias terapéuticas disponibles. Sería de utilidad conocer los factores predictivos de respuesta al tratamiento para diseñar estrategias adecuadas. De acuerdo con los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo, efectuado en pacientes esquizofrénicos, la duración de los síntomas psicóticos es el predictor más adecuado de evolución. Además, se informó una relación entre la menor edad, la participación de la familia, el antecedente de consumo de drogas y la falta de interacción social con la gravedad del cuadro clínico. El entorno también es un factor importante en términos de sintomatología e interacción social. Entre los factores asociados con evolución favorable se incluyeron el desempeño cognitivo adecuado y la duración breve de la psicosis. No obstante, son necesarios estudios adicionales para obtener resultados concluyentes.

En la actualidad, los antipsicóticos atípicos se emplean con mayor frecuencia que los agentes típicos para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos. Esto se debe a que los primeros tienen un espectro de eficacia clínica más amplio y su administración se asocia con menor riesgo de presentar síntomas extrapiramidales. En general, la evolución de los sujetos esquizofrénicos se evalúa mediante escalas como la *Clinical Global Impression-Severity in Schizophrenia (CGI-SCH)* o la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*, en tanto que la remisión se define según el nivel sintomático absoluto. De acuerdo con lo sugerido por el *Remission in Schizophrenia Working Group*, los criterios de remisión deberían basarse en la definición de un determinado nivel sintomático en lugar de considerarse su variación desde el inicio del estudio. De este modo podrían compararse los resultados de diferentes investigaciones en forma directa.

Los estudios observacionales tienen un diseño que brinda ventajas en comparación con los trabajos aleatorizados y controlados; éstas incluyen un seguimiento más prolongado y la posibilidad de evaluar una cantidad elevada de pacientes y aplicar los resultados a una población más amplia. El estudio *Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (IC-SOHO)* se llevó a cabo con el fin de comparar

la eficacia de la olanzapina frente a otros antipsicóticos. En el presente análisis se evaluó la información proveniente de este estudio relacionada con la probabilidad de alcanzar y mantener un nivel sintomático mínimo.

### Pacientes y métodos

El estudio multicéntrico, prospectivo y observacional IC-SOHO tuvo una duración de 36 meses. Participaron 7 658 individuos esquizofrénicos de al menos 18 años. Las dos cohortes evaluadas incluyeron pacientes que iniciaron o fueron cambiados a olanzapina (en monoterapia o en combinación con otros agentes) y sujetos que iniciaron o cambiaron a otros antipsicóticos diferentes de olanzapina. Debido al diseño naturalista del estudio, los profesionales trataron las decisiones de acuerdo con las recomendaciones clínicas vigentes y escogieron el antipsicótico y la dosis a administrar. Los participantes fueron evaluados al inicio y a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses. El diseño del estudio IC-SOHO resultó en la inclusión de dos cohortes de magnitud similar y de mayor cantidad de sujetos tratados con olanzapina en comparación con quienes recibieron el resto de las drogas. Esto disminuyó la validez externa de los resultados. En el presente análisis, los pacientes que no recibieron olanzapina fueron divididos en subgrupos según el fármaco administrado. Sólo se incluyeron los sujetos que recibieron monoterapia con el mismo antipsicótico durante los 36 meses de estudio.

Los resultados de la investigación permitieron apreciar la variabilidad relacionada con la evolución clínica y funcional de los pacientes que reciben tratamiento antipsicótico a largo plazo. La gravedad de la enfermedad y el nivel sintomático mínimo se valoraron mediante la CGI-SCH. La obtención de un punto correspondió a la normalidad y la ausencia de enfermedad, en tanto que un puntaje de 2 definió un nivel mínimo de enfermedad. Un puntaje de 3 o más significó la pérdida del nivel sintomático mínimo. En el presente análisis no se incluyeron los sujetos con 1 o 2 puntos en la escala CGI-SCH al comienzo del estudio. Sólo se informan los resultados correspondientes al período transcurrido entre el inicio del trabajo y la detección de un nivel sintomático mínimo.

### Resultados

Un total de 5 836 pacientes recibieron monoterapia antipsicótica. En 3 222 casos, la droga administrada fue olanzapina. Por su parte, 1 117, 237, 189 y 257 sujetos recibieron risperidona, clozapina, quetiapina o haloperidol, respectivamente. El 61.8% de los pacientes continuó en tratamiento con olanzapina una vez transcurridos 36 meses de estudio, en tanto que el 53.8%, 47.6%, 41.1% y 26.2% aún recibía monoterapia con clozapina, risperidona, quetiapina y haloperidol, respectivamente. La administración de olanzapina se asoció con una probabilidad significativamente mayor de continuidad del tratamiento en comparación con el empleo de los demás antipsicóticos.

La gravedad sintomática observada al inicio del estudio fue superior entre los pacientes tratados con clozapina en comparación con el resto de los grupos. Esta superioridad fue significativa al considerar los grupos tratados con olanzapina y risperidona. En cambio, este último grupo presentó un puntaje significativamente más bajo en la escala CGI-SCH en comparación con el grupo que recibió olanzapina.

El porcentaje de pacientes con sintomatología mínima al inicio del estudio fue del 3% y 6% en los grupos tratados con clozapina y quetiapina, respectivamente. Una vez transcurridos 3 meses de seguimiento, la proporción de sujetos con sintomatología mínima fue superior en el grupo tratado con olanzapina en comparación con los grupos restantes. Esta superioridad se verificó hasta los 36 meses de seguimiento. Además, se destaca que la administración de clozapina y risperidona se asoció con mayor frecuencia de casos con sintomatología mínima luego de 12 meses de estudio en comparación con el empleo de haloperidol.

La probabilidad de alcanzar un nivel sintomático mínimo, es decir, un puntaje de 1 o 2 en la escala CGI-SCH, fue mayor entre los pacientes tratados con olanzapina o risperidona en comparación con el resto de los grupos en todos los momentos de la evaluación. De acuerdo con los resultados obtenidos al aplicar un modelo univariado, los factores asociados con el tiempo requerido para alcanzar un nivel sintomático mínimo fueron la droga administrada, la duración del tratamiento antipsicótico anterior, la ausencia de antecedentes de empleo de neurolepticos, la edad y el puntaje de la escala CGI-SCH. Lo mismo se verificó al considerar la presencia de síntomas extrapiramidales y disquinesias tardías, la actividad social, el estado civil, el lugar y el tipo de residencia y el investigador involucrado. El tratamiento con clozapina, la admisión hospitalaria durante el último semestre, el cumplimiento de la terapia farmacológica y la disfunción sexual se relacionaron con el tiempo necesario para lograr un nivel de sintomatología mínima, aunque en menor medida que los demás factores mencionados.

Para identificar las variables significativas se llevó a cabo un análisis de regresión paso a paso. Esto permitió apreciar la asociación entre las variables evaluadas al comienzo del estudio y el tiempo transcurrido hasta alcanzar un nivel sintomático mínimo. Como resultado se observó que los pacientes más jóvenes, con un puntaje inicial bajo en la escala CGI-SCH y sin antecedente de hospitalización durante el último semestre lograron un nivel sintomático mínimo en forma más rápida que los demás participantes. El lugar geográfico de atención también influyó sobre el tiempo empleado hasta alcanzar el nivel de síntomas más bajo. El tratamiento con olanzapina favoreció el logro de un nivel sintomático mínimo en comparación con la administración del resto de los antipsicóticos. En cambio, la probabilidad de mantenerlo fue mayor entre los pacientes tratados con clozapina. El motivo más frecuente de modificación del tratamiento fue la ausencia de eficacia o que ésta fuera incompleta.

### Discusión

De acuerdo con los resultados del presente análisis, el tiempo necesario para alcanzar un nivel mínimo de sintomatología en caso de esquizofrenia depende de diferentes variables, como el tipo de antipsicótico administrado y la ausencia de antecedentes de esta terapéutica. También influyen la edad, la presencia de un cuadro clínico menos grave, la ausencia de síntomas extrapiramidales y las características sociales de los pacientes. Los sujetos más jóvenes, sin antecedente de hospitalización durante el último semestre, con cuadros clínicos menos graves y tratados en Sudamérica presentaron mayor probabilidad de alcanzar un nivel de síntomas mínimo en forma rápida. Este hallazgo debe interpretarse con precaución. No obstante, el conocimiento de indicadores de evolución favorable puede permitir la aplicación de estrategias de rehabilitación vocacional y psicosocial y, de este modo, asociarse con resultados

terapéuticos más satisfactorios. También puede sugerirse que el logro de niveles sintomáticos mínimos es un objetivo razonable a la hora de tratar pacientes esquizofrénicos.

La administración de olanzapina o clozapina se asoció con mayor proporción de casos de sintomatología mínima en comparación con el empleo de los demás antipsicóticos. Sin embargo, la diferencia entre los grupos no resultó significativa luego de 36 meses de seguimiento. Este hallazgo coincide con lo observado en el estudio *Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness* (CATIE). Además, una vez que se alcanzó el nivel sintomático mínimo, la posibilidad de mantenerlo disminuyó de manera sistemática a medida que pasó el tiempo. En este sentido, la probabilidad de mantener el nivel mínimo de sintomatología fue mayor entre los pacientes tratados con clozapina y, en segundo lugar, con olanzapina. La probabilidad de cumplimiento terapéutico a largo plazo fue más elevada entre los sujetos que recibieron antipsicóticos atípicos, especialmente olanzapina. Esto podría relacionarse con los beneficios de la droga respecto del logro más rápido de un nivel mínimo de sintomatología, ya que el cumplimiento terapéutico aumenta en la medida que los pacientes obtienen resultados satisfactorios.

No existe información suficiente sobre la eficacia relativa de la terapia con antipsicóticos atípicos a largo plazo. Los hallazgos indican que luego de 6 meses de tratamiento, la olanzapina provocó mejoría significativa en comparación con la quetiapina y la risperidona. Una vez transcurridos 12 meses, la administración de olanzapina o risperidona se asoció con una probabilidad de respuesta terapéutica superior en comparación con el empleo de haloperidol. En cuanto a la clozapina, los resultados provenientes de un metanálisis permiten señalar su superioridad sobre los agentes típicos.

Entre las limitaciones de este estudio se mencionan aquellas inherentes a su naturaleza observacional. Asimismo, se destaca que la evaluación de los participantes fue llevada a cabo por un grupo heterogéneo de profesionales. Por lo tanto, es posible que existan diferencias entre los centros de estudio respecto del diagnóstico de esquizofrenia y la aplicación de la escala CGI-SCH.

### Conclusión

El puntaje inicial de la escala CGI-SCH fue el predictor más significativo de evolución de los pacientes esquizofrénicos. En segundo lugar se ubicaron la edad, la región geográfica de atención y el antecedente de hospitalización reciente. La monoterapia con olanzapina se asoció con cumplimiento terapéutico superior y con mayor probabilidad de alcanzar un nivel sintomático mínimo en comparación con la administración de clozapina, risperidona, quetiapina o haloperidol.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114027](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114027)

### 3 - Eficacia de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina sobre el Desempeño Cognitivo de los Pacientes con Enfermedad de Alzheimer tratados con Inhibidores de la Colinesterasa

Rozzini L, Vicini Chilovi V, Padovani A y colaboradores

University of Brescia, Brescia, Italia

[Efficacy of SSRIs on Cognition of Alzheimer's Disease Patients Treated with Cholinesterase Inhibitors]

*International Psychogeriatrics* 22(1):114-119, Feb 2010

*La administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con inhibidores de la colinesterasa puede ser beneficiosa desde el punto de vista cognitivo.*

El envejecimiento creciente de la población se asocia con un aumento del impacto psicosocial de la enfermedad de Alzheimer (EA). En la actualidad, los inhibidores de la colinesterasa son una opción adecuada para el tratamiento de los pacientes con EA. La depresión es una entidad prevalente en la población anciana. De hecho, del 25% al 40% de los sujetos con EA presentan síntomas depresivos. En caso de depresión, la terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) resulta eficaz. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el resultado del tratamiento con ISRS e inhibidores de la colinesterasa en términos de mejoría, estabilización y minimización del deterioro cognitivo de los sujetos ancianos con depresión.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes ambulatorios que reunían los criterios para el diagnóstico de EA probable elaborados por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders* (NINCDS-ADRDA). La evaluación de los participantes incluyó la obtención de información clínica, demográfica y relacionada con los antecedentes médicos. También se llevaron a cabo evaluaciones neuropsicológicas, físicas y neurológicas, análisis de sangre y estudios mediante tomografía computarizada.

La evaluación inicial de los pacientes incluyó la aplicación de la *Mini-Mental State Examination* (MMSE), la *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog) y el *Clinical Dementia Rating* (CDR). Para evaluar el desempeño se aplicaron las escalas *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) y *Basic Activities of Daily Living* (BADL). La presencia de depresión se detectó mediante la *Geriatric Depression Scale* (GDS) y los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Los trastornos psicológicos y conductuales se evaluaron por medio del *Neuropsychiatry Inventory* (NPI). La evaluación de la depresión se efectuó mediante una entrevista conjunta con los pacientes y sus cuidadores.

Un total de 227, 69 y 42 pacientes recibieron donepecilo, rivastigmina y galantamina, respectivamente. El efecto del tratamiento se valoró luego de 1, 3 y 9 meses de seguimiento. La dosis de los inhibidores de la colinesterasa fue ajustada según el criterio de cada investigador. Luego de 3 meses de seguimiento, la dosis media de donepecilo, rivastigmina y galantamina fue de  $7.5 \pm 2.5$  mg,  $6.7 \pm 2.1$  mg y  $11.8 \pm 4.4$  mg, respectivamente. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos con el fin de evaluar el efecto del tratamiento con ISRS e inhibidores de la colinesterasa sobre el desempeño cognitivo. El primer grupo estuvo integrado por

los sujetos sin depresión que no recibían tratamiento con ISRS al inicio del estudio. El segundo grupo fue conformado por pacientes depresivos y tratados con ISRS desde el comienzo de la investigación. El último grupo incluyó pacientes depresivos que no recibían ISRS.

### Resultados

Se evaluó un total de 338 pacientes con EA leve a moderada. Al inicio del estudio 90 participantes padecían depresión pero no estaban tratados con ISRS y 66 sujetos tenían depresión y recibían ISRS, en su mayoría citalopram. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al evaluar las características sociodemográficas basales de los pacientes. Los sujetos depresivos presentaron un puntaje significativamente superior en el NPI y la GDS en comparación con el resto de los pacientes.

Luego de 3 meses de seguimiento, los individuos sin depresión y aquellos con depresión tratados con ISRS presentaron una mejoría del desempeño cognitivo. En cambio, los pacientes depresivos no tratados con ISRS presentaron una estabilización cognitiva. A los 9 meses de seguimiento, los sujetos sin depresión y los pacientes con depresión tratados con ISRS presentaron una estabilización cognitiva. En cambio, los sujetos depresivos no tratados con ISRS presentaron un empeoramiento del desempeño cognitivo. El análisis del puntaje de la MMSE indicó que los pacientes con depresión no tratada empeoraron en comparación con los sujetos sin depresión y aquellos con depresión tratados con ISRS.

### Discusión

El deterioro cognitivo es una característica clínica frecuente de los sujetos ancianos con depresión. En este caso, la alteración serotoninérgica influiría sobre la neurotransmisión colinérgica central. Los resultados obtenidos permiten sugerir que el empleo de ISRS en pacientes con EA que reciben inhibidores de la colinesterasa puede resultar protector ante el deterioro cognitivo provocado por la depresión. En coincidencia, en estudios previos se sugirió que los ISRS pueden mejorar el desempeño cognitivo. Entre las drogas beneficiosas en este sentido se incluye el citalopram. Según lo informado, el citalopram mejora el desempeño mnemónico mediante su efecto sobre el sistema serotoninérgico. También se halló una mejoría de la eficiencia cognitiva en pacientes tratados con escitalopram. Otros autores refirieron beneficios sobre el desempeño cognitivo al administrar sertralina, fluoxetina o paroxetina.

La información disponible sobre el efecto del tratamiento combinado con ISRS e inhibidores de la colinesterasa es limitada. Los autores de esta investigación propusieron que puede existir un efecto directo vinculado con la acción farmacológica de las drogas sobre los sistemas de neurotransmisión. Asimismo, se postula la existencia de un efecto secundario resultante de la mejoría de los síntomas depresivos. De acuerdo con lo informado en otros estudios, los ISRS modifican la distribución de hierro intracelular. Este efecto limitaría la expresión de proteína precursora de amiloide (APP) y la secreción de beta amiloide. Ambos compuestos se encuentran involucrados en la patogénesis de la EA. Algunos autores informaron que los ISRS interfieren con el metabolismo de la APP. También se refirió que la administración de antidepresivos mejora significativamente la memoria y la depresión. Dicha mejoría es independiente de la presencia de cambios cerebrales estructurales. Por último, se propone que la mejoría cognitiva resultante de la combinación del tratamiento con antidepresivos y donepecilo se vincula con un efecto independiente sobre los sistemas de neurotransmisión.

### Conclusión

El tratamiento con ISRS de los pacientes con EA y depresión que reciben inhibidores de la colinesterasa puede mejorar el desempeño cognitivo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112080](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112080)

## 4 - Síndrome Metabólico: Estudio de Seguimiento en Pacientes Internados por Depresión Aguda

Richter N, Juckel G, Assion H

Ruhr University, Bochum, Alemania

[*Metabolic Syndrome: A Follow-Up Study of Acute Depressive Inpatients*]

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience  
260(1):41-49, Feb 2010

---

*Los pacientes con depresión que requieren internación deberían ser evaluados para detectar la presencia de síndrome metabólico.*

---

La presencia de síndrome metabólico (SM) supone un riesgo elevado de aterosclerosis y diabetes tipo 2. Dicho síndrome se define en caso de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, disminución de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y aumento de la tensión arterial y de la glucemia en ayunas. La prevalencia de SM varía según el país de estudio. En Alemania se informó un índice de prevalencia del 23.8%, en coincidencia con lo hallado en la población general de los EE.UU. En cambio, la prevalencia de SM en la población psiquiátrica es superior. Por ejemplo, se informaron cifras del 30% y 36% en pacientes bipolares y depresivos, respectivamente. También se halló una relación entre el SM y el diagnóstico de depresión mayor y una correlación significativa entre la depresión y la prevalencia del síndrome en mujeres con sospecha de enfermedad coronaria. Asimismo, se informó una prevalencia superior de depresión luego del diagnóstico de SM. Por el contrario, en otro estudio no se observó relación alguna entre ambos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la presencia de SM en sujetos internados con cuadros depresivos con el fin de analizar la asociación entre ambas entidades y detectar diferencias entre los pacientes según la presencia o la ausencia del síndrome. Además, se prestó atención a los episodios depresivos agudos y la relación de la remisión parcial o completa con la presencia de trastornos metabólicos. Por último, se evaluó la presencia de valores de laboratorio específicos en el curso de la depresión con el fin de hallar el momento más adecuado para realizar el diagnóstico de SM.

### Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en Alemania. Participaron pacientes adultos internados debido a la presencia de episodios agudos de depresión unipolar o bipolar. La gravedad de la depresión se evaluó mediante la *21-item Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD), el *Beck Depression Inventory* (BDI), la *Clinical Global Impression Scale* (CGI) y la *Global Assessment of Functioning Scale* (GAF). Se recabó información sociodemográfica y se evaluaron los antecedentes médicos personales y familiares, la edad de comienzo del trastorno psiquiátrico y la presencia de

comorbilidades, abuso de sustancias e intentos de suicidio, entre otras variables.

El diagnóstico de SM se llevó a cabo de acuerdo con los criterios del *American National Cholesterol Education Program (NCEP) Treatment Panel III (ATP III)*. Es decir, se definió en presencia de 3 o más de los siguientes criterios: circunferencia abdominal mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres, hipertrigliceridemia mayor o igual a 150 mg/dl, HDLc menor de 40 o 50 mg/dl en hombres y mujeres, respectivamente, tensión arterial de al menos 130/85 mm Hg y glucemia en ayunas mayor o igual a 110 mg/dl. También se midió el índice de masa corporal (IMC), el índice cintura-cadera, el nivel de colesterol, leptina, proteína C-reactiva y microalbuminuria. Los pacientes fueron reevaluados en presencia de remisión parcial del cuadro depresivo.

## Resultados

Se incluyeron 60 sujetos de una media de 49.5 años de los cuales 42 fueron reevaluados en estado de remisión parcial. El 58.3% era de sexo femenino y 53.3% estaban casados. La mayoría de los participantes habían alcanzado el nivel secundario de educación y 51.6% no tenían empleo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SM o sin éste respecto de las características sociodemográficas. El puntaje medio de la escala CGI obtenido al inicio del estudio fue 5.2. En cuanto a la GAF y al BDI, los puntajes promedio resultaron 47.13 y 34.54. Los puntajes medios inicial y en caso de remisión parcial de la HAMD-21 fueron 28.59 y 12.9, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con SM o sin éste en cuanto a la cantidad de psicofármacos empleados al inicio del estudio. Los grupos tampoco difirieron respecto del curso de la enfermedad psiquiátrica. No obstante, los participantes con SM refirieron una frecuencia significativamente superior de hipercolesterolemia e hipertensión y presentaron un IMC, un índice cintura-cadera y una frecuencia de abuso de nicotina significativamente más elevados en comparación con los sujetos sin el síndrome. Además, los pacientes con SM tomaban una cantidad significativamente mayor de fármacos no psicotrópicos, hipolipemiantes e hipotensores en comparación con quienes no presentaban el síndrome.

El SM fue diagnosticado en el 25% de los participantes. El 86.7% de los pacientes con SM presentaban depresión unipolar. No se observaron diferencias según el tipo de depresión o el sexo de los participantes en términos de cantidad de criterios positivos para el diagnóstico del síndrome. El criterio más frecuente entre los sujetos sin SM fue la hipertensión. En cambio, los pacientes con el síndrome presentaron una frecuencia superior de hipertrigliceridemia. Con excepción del nivel de triglicéridos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al evaluar los valores de laboratorio en presencia de depresión aguda o remisión.

El nivel de triglicéridos fue significativamente superior entre los pacientes con SM durante la depresión aguda. Los sujetos sin el síndrome presentaron un aumento significativo de la concentración de triglicéridos en caso de remisión, en tanto que los pacientes con SM mostraron una disminución de dicha concentración, asociada con la remisión del cuadro depresivo. No se observaron diferencias significativas entre la depresión aguda y la remisión al evaluar los demás parámetros de laboratorio. Por último, los pacientes con SM presentaron una correlación positiva entre la hipertrigliceridemia y el puntaje de la escala CGI en caso de depresión aguda y entre el nivel de triglicéridos y el puntaje de la HAMD durante la remisión. No se hallaron correlaciones entre los valores de laboratorio y la depresión entre los sujetos sin SM.

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el 25% de los pacientes con depresión reunieron los criterios para el diagnóstico de SM. En cambio, en investigaciones previas se habían hallado porcentajes más elevados. Las diferencias podrían relacionarse con el tratamiento farmacológico que recibían los participantes. Según lo hallado en otros estudios, existe una asociación entre la presencia de SM y el tratamiento con litio. En este ensayo, sólo el 11.7% de los pacientes recibía litio. De todos modos, los resultados obtenidos coinciden con lo informado en otro trabajo respecto de la ausencia de relación entre el sexo y el SM, y acerca de la presencia de niveles de triglicéridos significativamente más elevados en los pacientes con el síndrome.

En un estudio reciente se sugirió una vinculación entre la depresión mayor y la presencia de síntomas cardíacos. De todas formas no es posible indicar una asociación entre la hipertrigliceridemia y la existencia de dichos síntomas. En esta investigación no se observaron diferencias respecto del diagnóstico psiquiátrico, el tratamiento con psicofármacos y la cantidad de intentos de suicidio y de hospitalizaciones según la presencia o ausencia de SM. De hecho, las únicas diferencias significativas se vincularon con las comorbilidades somáticas.

Los hallazgos en los pacientes con SM permiten indicar una correlación positiva entre el nivel de triglicéridos y la gravedad de la depresión. Los resultados al respecto provenientes de estudios anteriores fueron heterogéneos. No obstante, en un trabajo reciente se informó una asociación entre la hipertrigliceridemia y el aumento de los niveles de cortisol urinario. Desde el punto de vista biológico, el incremento de la concentración de triglicéridos y la depresión podrían relacionarse con una activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Asimismo, la depresión se asociaría con la activación de procesos inflamatorios que resultaría en un aumento del nivel de triglicéridos. Además, en un estudio publicado en 1993 se sugirió una relación causal reversible entre el incremento de la concentración de triglicéridos y la sintomatología depresiva. Son necesarias investigaciones adicionales para evaluar la administración de un tratamiento integrado de los pacientes con depresión y SM. También sería de utilidad valorar los efectos de la terapia hipolipemiente sobre la sintomatología depresiva en caso de depresión asociada al síndrome. Por último, los autores destacan que todos los pacientes con depresión que requieren internación deberían ser evaluados para detectar la presencia de SM. También se aconseja efectuar una nueva evaluación durante la remisión del cuadro depresivo entre los sujetos que no presentaron el síndrome en el momento de la hospitalización.

Entre las limitaciones del presente estudio se mencionan la cantidad reducida de pacientes y la ausencia de un grupo control. Esto impidió evaluar los índices de prevalencia del SM. Tampoco se consideró el tipo de depresión que presentaban los participantes y su relación con el nivel de cortisol. La diferenciación entre la depresión con hipercortisolemia o sin ella es de utilidad para estimar la asociación entre los niveles elevados de cortisol y el SM. También se destaca que no se evaluó el efecto del tratamiento farmacológico sobre las determinaciones de laboratorio.

## Conclusión

La depresión en sí no se asociaría con el SM. Los pacientes depresivos con SM o sin éste no difirieron en cuanto al



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

cuadro psiquiátrico pero presentaron perfiles distintos de sintomatología somática. El nivel de triglicéridos fue el único parámetro de laboratorio que difirió entre ambos grupos. Dicho nivel se correlacionó con la gravedad de la depresión en los pacientes con SM y podría vincularse con la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, entre otros factores. El tratamiento con antidepressivos mejoraría el perfil metabólico de los sujetos con SM y depresión. Son necesarios estudios adicionales para evaluar una terapia integrada para los pacientes que presentan ambas entidades.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112087

## 5 - Las Hormonas Vinculadas con el Estrés en Pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático Provocado por un Infarto de Miocardio y el Papel de la Depresión Comórbida

Von Känel R, Schmid J, Begeré S y colaboradores

University of Berne, Berna, Suiza

[Stress Hormones in Patients with Posttraumatic Stress Disorder Caused by Myocardial Infarction and Role of Comorbid Depression]

Journal of Affective Disorders 121(1-2):73-79, 2010

*Los pacientes con trastorno por estrés postraumático presentan un aumento del riesgo cardiovascular posiblemente vinculado con una afección neuroendocrina que genera respuestas periféricas disfuncionales al estrés.*

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) puede aparecer como consecuencia de un diagnóstico o un procedimiento médico. De acuerdo con los resultados de estudios previos, hasta el 20% de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio presentan TEPT clínico o subclínico. Esto se vincula con un aumento del riesgo de reinternación por causa cardiovascular durante el año posterior al evento. Además, los sujetos con TEPT presentan un incremento del riesgo cardiovascular posiblemente vinculado con una afección neuroendocrina que resulta en respuestas periféricas disfuncionales al estrés. Estas respuestas disfuncionales aumentan la inflamación sistémica y predisponen a la aparición de aterosclerosis. También se verificó una asociación entre la presencia de TEPT y la afección funcional del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) que genera hiperkortisolemia y activación adrenérgica excesiva.

Según lo observado por Baker y col. en pacientes con TEPT, los niveles plasmáticos de interleuquina 6 (IL-6) se correlacionan en forma positiva con los de noradrenalina. Asimismo, el aumento de la concentración de la citoquina proinflamatoria IL-6 se vincularía con el riesgo de enfermedad coronaria de igual modo que los factores de riesgo cardiovascular conocidos. A pesar de lo antedicho, aún no se efectuaron estudios que permitan conocer la asociación entre el TEPT luego de un infarto agudo de miocardio y la afección de la actividad neuroendocrina periférica. Esto es importante debido a que la actividad proinflamatoria puede favorecer los procesos aterotrombóticos y la aparición de eventos cardíacos recurrentes.

Si bien la depresión es un factor de riesgo de morbimortalidad coronaria conocido y su prevalencia en sujetos con antecedentes de infarto agudo de miocardio es elevada, el aumento del riesgo cardiovascular vinculado con

el TEPT sería independiente del estado depresivo. En modelos de desregulación neuroendocrina vinculada con la depresión se observó un incremento de los niveles de cortisol y de la actividad adrenérgica. Asimismo, en pacientes con enfermedad coronaria estable se halló una correlación entre la depresión, la excreción urinaria de noradrenalina y el nivel sérico de cortisol. En los sujetos con TEPT se observó que los niveles de cortisol eran bajos en ausencia de depresión en comparación con lo observado en caso de comorbilidad entre ambas entidades. También se registró en los pacientes con el trastorno y sin síntomas depresivos que los niveles plasmáticos de noradrenalina eran inferiores en comparación con lo observado en caso de comorbilidad con depresión.

El presente estudio se llevó a cabo en sujetos con antecedente de infarto agudo de miocardio con el fin de evaluar los niveles plasmáticos de cortisol y noradrenalina en presencia o ausencia de TEPT. Los autores propusieron que los pacientes con dicho trastorno tendrían una concentración disminuida de cortisol y que los sujetos con síntomas de TEPT más graves presentarían un aumento de los niveles de noradrenalina. En cambio, la depresión se asociaría de manera positiva con los niveles de ambas hormonas.

### Pacientes y métodos

Participaron 24 sujetos con TEPT vinculado con el antecedente de infarto agudo de miocardio y otros 24 con dicho antecedente sin diagnóstico del trastorno. La sintomatología del TEPT se evaluó mediante un cuestionario y la aplicación de la entrevista *Clinician-Administered PTSD* (CAPS) luego de 5 ± 4 meses del infarto agudo de miocardio. Transcurridos 18 a 44 meses del infarto, los pacientes fueron citados para analizar el nivel de hormonas vinculadas con el estrés y aplicar nuevamente la CAPS con el fin de valorar la persistencia del TEPT. Los pacientes sin el trastorno fueron excluidos de la base de datos para limitar los factores de confusión.

El día de la evaluación se solicitó a los participantes que se abstuvieran de fumar, ingerir alcohol, realizar deporte y de los excesos en las comidas. Luego de la evaluación de la historia clínica se valoraron el índice de masa corporal y la tensión arterial. Asimismo, se tomaron muestras de sangre y se efectuaron evaluaciones psicométricas. Dichas evaluaciones incluyeron la aplicación de la CAPS, que permite diagnosticar el TEPT de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). La *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) se empleó con el fin de evaluar la sintomatología depresiva. Los análisis de laboratorio incluyeron la determinación de los niveles de hemoglobina glucosilada, colesterol total, cortisol plasmático total y noradrenalina plasmática.

### Resultados

No se observaron diferencias significativas entre los 15 pacientes con TEPT y los 29 sin el trastorno respecto de las características demográficas y relacionadas con el infarto agudo de miocardio, las variables metabólicas, la conducta vinculada con la salud y el tratamiento farmacológico. Tampoco se verificaron diferencias significativas al respecto entre los sujetos con TEPT clínico y subclínico. El grupo de pacientes con TEPT incluyó 2 casos de depresión leve, 4 casos de depresión moderada y 2, de depresión grave. Sólo 2 sujetos sin TEPT presentaron depresión leve y moderada, respectivamente. La evaluación de la totalidad de los participantes indicó la ausencia de una asociación significativa entre el nivel de cortisol y las variables clínicas o demográficas. En cambio, la concentración de noradrenalina se correlacionó con la edad y con el número de medidas de alcohol consumidas por semana.

Al considerarse el TEPT como parámetro categórico, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes afectados o no respecto de los niveles de cortisol. Dichos niveles no guardaron correlación alguna con la sintomatología depresiva. Cuando se incluyeron los síntomas depresivos al efectuar el análisis, se observó que los sujetos con TEPT presentaban menores niveles de cortisol en comparación con aquellos sin el trastorno. Además, se registró una relación positiva entre la sintomatología depresiva y los niveles de cortisol al tener en cuenta el diagnóstico categórico de TEPT. No se hallaron diferencias entre los grupos respecto del nivel plasmático de noradrenalina ni se verificó una relación entre los síntomas depresivos y los niveles de noradrenalina al considerar la edad y el consumo de alcohol. Tampoco se identificó relación alguna entre la presencia o ausencia de TEPT o la sintomatología depresiva y la concentración de noradrenalina cuando se tuvo en cuenta la edad y la ingesta alcohólica. La interacción entre la presencia o ausencia de TEPT y la sintomatología depresiva no predijo los niveles plasmáticos de noradrenalina.

Al realizarse un análisis de correlación bivariado considerando al TEPT como variable continua, los niveles de cortisol no se relacionaron con el resultado de la CAPS. No obstante, la aplicación de un modelo de regresión lineal indicó una relación inversa y significativa entre dichos niveles y el puntaje total de la CAPS. Al analizar los síntomas de TEPT se verificó una asociación entre el nivel de hiperactivación y las concentraciones disminuidas de cortisol. Asimismo, se registró una relación directa entre los síntomas depresivos y los niveles de cortisol. La concentración de noradrenalina no se asoció con el puntaje de la CAPS o con los síntomas depresivos al considerar en el análisis la edad y el consumo de alcohol. No obstante, la relación entre los síntomas depresivos y los niveles de noradrenalina tendió a ser estadísticamente significativa cuando se controló por la edad, el consumo de alcohol y los síntomas de reexperimentación.

## Discusión

Los resultados obtenidos en la población de pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio permiten indicar la presencia de niveles significativamente bajos de cortisol en aquellos con TEPT en comparación con los sujetos sin el trastorno. Dicha relación no resultó notoria cuando no se controló por la presencia de depresión comórbida. Una vez incluidos en el análisis los síntomas depresivos, se observó una relación inversa entre los niveles de cortisol y la sintomatología del TEPT. La disminución de la concentración de cortisol se asoció significativamente con la presencia de un nivel elevado de síntomas de hiperactivación. Esto no se verificó al considerar los síntomas de reexperimentación y evitación. En coincidencia con los resultados mencionados, Gill y col. informaron una relación inversa entre los niveles de cortisol y los síntomas de hiperactivación.

Los hallazgos del presente estudio permiten señalar que la asociación entre el TEPT y los niveles de cortisol resulta encubierta en forma parcial por la vinculación entre dicho trastorno y el estado depresivo. Es decir, el punto psicopatológico en común entre la depresión y el TEPT se vincularía con el aumento del nivel de cortisol. En cambio, las características psicopatológicas exclusivas del TEPT se relacionarían con la hipocortisolemia. La ausencia de una interacción significativa entre el trastorno y el estado depresivo permite sugerir que la relación entre el TEPT y la disminución del nivel de cortisol no difiere según el nivel de depresión.

La teoría de disfunción divergente del eje HHS en caso de TEPT y depresión enuncia que los pacientes con el trastorno presentan niveles bajos de cortisol, en tanto que en aquellos

con depresión se observan niveles elevados de la hormona. Los resultados de este estudio coinciden con dicha teoría. No obstante, en sujetos con enfermedad coronaria, el aumento del nivel de cortisol vinculado con la depresión y su disminución asociada con el TEPT sólo se verifica al eliminar estadísticamente la influencia de la sintomatología en común de ambos trastornos. La disminución del nivel de cortisol en caso de TEPT y de la resistencia al cortisol en caso de depresión resulta en una hiperactividad inmunitaria que puede generar un estado proinflamatorio crónico de bajo grado. Dicho estado favorece los procesos ateroscleróticos y aumenta el riesgo cardiovascular. Por último, se destaca la ausencia de una asociación significativa entre el TEPT y los niveles de noradrenalina.

Entre las limitaciones del presente trabajo se menciona que la evaluación de los niveles basales de noradrenalina se efectuó en una única oportunidad y que se incluyó un escaso número de pacientes. Además, es posible que los niveles periféricos de noradrenalina no coincidan con los niveles centrales del neurotransmisor. Esto es importante ya que la teoría hipernoradrenérgica de la depresión y el TEPT hace referencia al aumento de la estimulación noradrenérgica central. No obstante, puede concluirse que los pacientes con TEPT posterior a un infarto agudo de miocardio presentan niveles bajos de cortisol que se vinculan con la gravedad del trastorno al considerar la comorbilidad con la depresión. Asimismo, al tomar en consideración la presencia de TEPT se registró una relación positiva entre la sintomatología depresiva y los niveles de cortisol. La asociación entre el TEPT y la disfunción del eje HHS sólo puede apreciarse si se considera la presencia de síntomas depresivos comórbidos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112093](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112093)

## 6 - Efectos Crónicos del Consumo de Marihuana sobre el Sistema de Recompensa Humano: Estudio Efectuado Mediante Resonancia Magnética Nuclear Funcional

Van Hell H, Vink M, Ramsey N y colaboradores

University Medical Center, Utrecht, Países Bajos

[Chronic Effects of Cannabis Use on the Human Reward System: An fMRI Study]

European Neuropsychopharmacology 20(3):153-163, Mar 2010

---

*La marihuana es una droga que posee potencial adictivo. Su efecto sobre el sistema de recompensa fue demostrado en animales de experimentación y sería responsable de sus propiedades adictivas.*

---

La marihuana es una droga de consumo frecuente que posee potencial adictivo. Su efecto sobre el sistema de recompensa fue demostrado en animales de experimentación y sería responsable de las propiedades adictivas de la droga. Dado que la exposición prolongada a la marihuana disminuye la sensibilidad del sistema de recompensa, los consumidores requieren una recompensa cada vez mayor para alcanzar la misma sensación. Asimismo, se informó una asociación entre el consumo crónico de marihuana y la aparición de anhedonia, un síntoma importante en caso de depresión,

adicción o esquizofrenia que se correlaciona con el deseo de consumo y la aparición de recaídas. Según lo sugerido, la anhedonia guarda una relación con la disfunción del sistema de recompensa. Dicha disfunción podría estar provocada por el consumo de marihuana, aunque la información al respecto es limitada.

El sistema endocanabinoide modula el funcionamiento del sistema nervioso central y se asocia con la aparición de diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos. Incluye al menos dos tipos de receptores. Los receptores CB1 son los más abundantes en el cerebro, tienen una densidad elevada en los ganglios basales, el cerebelo y el hipocampo y modulan la neurotransmisión gabaérgica, glutamatérgica y dopaminérgica. De acuerdo con lo antedicho, el sistema endocanabinoide tiene un papel potencial en términos terapéuticos. El delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es el compuesto psicoactivo principal de la marihuana y actúa sobre el sistema endocanabinoide. En forma aguda, el THC estimula la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens y en el estriado. A largo plazo, provoca una disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en el sistema de recompensa, posiblemente mediante la disminución de la concentración y la desensibilización de los receptores CB1. Según se propuso, la predisposición al abuso se relaciona con la presencia de un sistema de recompensa hipodopaminérgico que sólo llega a normalizarse ante el consumo de drogas.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los efectos del consumo de marihuana a largo plazo sobre el sistema de recompensa del cerebro humano. Se sustituyeron las recompensas naturales por recompensas monetarias con el fin de inducir respuestas cerebrales y se empleó una prueba de incentivo monetario (PIM) para activar áreas cerebrales relacionadas con la recompensa. La actividad cerebral durante la prueba se evaluó mediante resonancia magnética nuclear funcional (RMNf). Se prestó especial atención a la actividad del núcleo accumbens ya que constituye una estructura importante del sistema de recompensa. La actividad cerebral se evaluó durante las fases anticipatoria y final de la recompensa. Mientras que la anticipación de la recompensa se asocia con la activación del núcleo accumbens, el caudado, el putamen y el tálamo, la consecuencia de la PIM consiste en la activación de regiones más frontales.

El consumo de marihuana generalmente se acompaña del uso de nicotina y ambas sustancias interactúan. Por lo tanto, es importante evaluar el efecto de la última, ya que puede afectar el sistema de recompensa. Con dicho fin se incluyó un grupo de referencia integrado por fumadores y otro integrado por sujetos que no consumían ni marihuana ni nicotina. Los autores propusieron que el consumo crónico de marihuana afectaría la capacidad de respuesta del sistema de recompensa. Si la hipótesis de deficiencia del sistema de recompensa es verdadera, el consumo crónico de marihuana debería asociarse con una disminución de la actividad del núcleo accumbens.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron 14 consumidores de marihuana y 13 individuos no consumidores, en su mayoría del sexo masculino. Ningún participante utilizaba drogas duras ni había solicitado tratamiento para dejar de consumir marihuana. Para detectar la presencia de trastornos mentales se utilizó la *Mini International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV clinical disorders* (MINI) y para evaluar el consumo de

drogas se empleó un cuestionario autoaplicado. Se solicitó a los participantes la abstinencia de consumo de alcohol y marihuana durante la semana anterior al estudio. Dicha abstinencia se corroboró mediante análisis de orina a pesar de que los niveles de THC pueden permanecer elevados una semana después del consumo.

La PIM diferida incluyó 72 ensayos de 6 segundos de duración cada uno. En cada uno se presentó un indicio de recompensa potencial o de no recompensa. A continuación se mostró un objetivo ante el cual debían responder los participantes. La respuesta debía ser lo más rápida posible sin importar la presencia o ausencia de recompensa. De tratarse de una prueba con recompensa, los participantes ganaban 2 euros si la respuesta era lo suficientemente rápida.

El diseño del estudio permitió evaluar la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) en respuesta a la anticipación de la recompensa de manera independiente a la señal relacionada con una recompensa real. De este modo fue posible evaluar en forma específica la anticipación de la recompensa. Dicha anticipación induce la señal BOLD más elevada del circuito de recompensa. Las imágenes fueron obtenidas mediante una exploración estructural y funcional.

### Resultados

En todos los casos se observó una respuesta más rápida al aplicar pruebas que incluían una recompensa en comparación con la aplicación de pruebas neutras. No se observaron diferencias significativas respecto del tiempo de reacción entre los grupos. Además, todos los pacientes obtuvieron un monto similar de dinero. Los participantes que no consumían marihuana presentaron una activación del núcleo accumbens, el caudado, el putamen, el tálamo y diferentes regiones frontales relacionada con la recompensa. El patrón de activación de los consumidores de marihuana y de los fumadores fue similar pero menos acentuado en comparación con lo observado en ausencia de consumo. Además, los consumidores de marihuana presentaron una activación de la circunvolución fusiforme en tanto que los fumadores mostraron una activación de la ínsula izquierda y de la circunvolución del hipocampo.

El consumo de marihuana se asoció con una disminución de la actividad cerebral relacionada con la anticipación en comparación con el grupo control tanto en los núcleos caudado y accumbens como en el putamen izquierdo. Lo mismo se verificó en la circunvolución frontal media e inferior derecha, la circunvolución frontal superior bilateral y la circunvolución del cuerpo calloso izquierda. En cambio, el consumo de marihuana se asoció con un aumento de la actividad en la circunvolución temporal media bilateral, la circunvolución del hipocampo derecha y la cuña derecha. En cuanto al grupo control, la actividad anticipatoria fue negativa en comparación con lo observado al inicio del estudio.

La disminución de la actividad anticipatoria observada entre los consumidores de marihuana en comparación con los no consumidores también se verificó al efectuar la comparación frente a los fumadores. Dicho hallazgo no tuvo lugar respecto del núcleo accumbens, la circunvolución frontal media derecha y la circunvolución del cuerpo calloso izquierda. Asimismo, los consumidores de marihuana presentaron un aumento de la actividad anticipatoria en comparación con los fumadores en la circunvolución temporal media izquierda. Puede afirmarse que los cambios de la actividad anticipatoria observados en el núcleo accumbens, la circunvolución frontal media, la circunvolución del cuerpo calloso izquierda y la circunvolución temporal no se relacionarían de manera específica con el empleo de marihuana sino que también tendrían lugar ante el consumo de nicotina.



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

En cuanto a la actividad ante la recompensa, en los controles se verificó la activación de las circunvoluciones temporal media y superior, frontal media, fusiforme, lingual, del cuerpo caloso, occipital inferior, precentral y poscentral y del lóbulo parietal inferior. La corteza cingulada anterior, la circunvolución parahipocámpica y la ínsula también se activaron, a diferencia del núcleo accumbens. En cuanto a los consumidores de marihuana, las áreas activadas ante la recompensa fueron similares a las observadas en el grupo control, aunque también se verificó la activación del putamen izquierdo y del tálamo derecho. Los participantes fumadores presentaron una activación de las áreas frontales, la ínsula y los circunvoluciones parahipocámpica y fusiforme. En cambio, los consumidores de marihuana presentaron un nivel superior de actividad en el núcleo caudado derecho y en el putamen bilateral en comparación con el grupo control. Puede afirmarse que la elevada activación del putamen se debió al consumo de marihuana y no al tabaquismo. Por último, tanto los fumadores como los consumidores de marihuana presentaron una atenuación de la actividad anticipatoria en comparación con el grupo control al evaluar el núcleo accumbens.

### Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el consumo de marihuana se asocia con una disminución de la actividad anticipatoria bilateral en los núcleos accumbens y caudado, en el putamen izquierdo, el tálamo y áreas frontales. Según lo informado, las regiones mencionadas son importantes en términos de anticipación de la recompensa. En cambio, el consumo de marihuana se asoció con un aumento de la actividad anticipatoria de la recompensa en la circunvolución temporal, la cuña y la circunvolución parahipocámpica. Debe destacarse que se verificó especificidad para el efecto de la marihuana sobre el caudado, el putamen, el tálamo, las regiones frontales y la circunvolución parahipocámpica. Al igual que se observó con anterioridad, el núcleo accumbens no se activó durante la recompensa ni se verificaron diferencias entre los grupos respecto de la activación de dicha región. En cambio, el putamen se activó en forma más acentuada entre los consumidores de marihuana en comparación con el resto de los grupos.

No se observaron diferencias entre los consumidores de marihuana y los fumadores en cuanto a la actividad del núcleo accumbens. Es decir, tanto la marihuana como la nicotina disminuyen la actividad de dicho núcleo. Es posible que la disminución mencionada se relacione con un efecto sobre la neurotransmisión dopaminérgica. En cambio, el consumo de marihuana afectaría la actividad del caudado y el putamen en mayor medida que la nicotina. Se propone que dicha afección se vincula con la disminución y la desensibilización de los receptores CB1 resultantes del consumo crónico de marihuana. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en estudios anteriores y permiten indicar que la marihuana tiene un efecto sobre el estriado y que tanto la marihuana como la nicotina afectan al núcleo accumbens. El consumo agudo de ambos agentes aumenta la transmisión dopaminérgica del núcleo accumbens en forma duradera. En cambio, el consumo crónico genera una disminución de dicha actividad. El putamen y el caudado se relacionan con el aprendizaje dependiente de la recompensa. Ambas estructuras se activaron en mayor medida en los pacientes adictos en comparación con el grupo control.

El diseño de la investigación impidió distinguir con precisión el efecto de la marihuana del de la nicotina. De acuerdo con lo observado en animales de experimentación, el consumo simultáneo de ambos agentes genera

interacciones que pueden resultar en una atenuación de la disminución de los receptores CB1. Resultaría útil efectuar un estudio adicional donde se incluya un grupo de pacientes consumidores de marihuana y no de nicotina para obtener resultados más concluyentes. Los hallazgos permiten indicar que los consumidores de marihuana y nicotina presentaron una actividad baja relacionada con la anticipación de la recompensa en comparación con el grupo control. Por lo tanto, es posible que los consumidores consideren menos motivadora la recompensa monetaria. No obstante, el tiempo de reacción fue similar para todos los grupos y dicho parámetro se ve influenciado de manera significativa por la motivación. Esto indica que las diferencias entre los grupos observadas al analizar las imágenes obtenidas no pueden atribuirse a diferencias de motivación.

Los consumidores de marihuana presentan una disminución de la actividad de las regiones cerebrales relacionadas con la anticipación de una recompensa monetaria. En algunas regiones, dicha atenuación podría deberse al consumo de tabaco. Es decir, el consumo crónico de marihuana o nicotina disminuiría la sensibilidad de algunas regiones del sistema de recompensa. Esto podría deberse a la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens. Los resultados mencionados también se observaron en sujetos alcohólicos en abstinencia y permiten sustentar el concepto de disminución de la respuesta del sistema de recompensa mesolímbico.

### Conclusión

El consumo de marihuana afecta el procesamiento de estructuras relacionadas con el sistema de recompensa como el núcleo caudado, el putamen, el tálamo, las circunvoluciones frontales superior e inferior y la circunvolución parahipocámpica. Dichas regiones también se encuentran involucradas en el control motor y los aspectos cognitivos de la conducta.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112076](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112076)

## 7 - La Duloxetina en el Tratamiento de los Pacientes Ancianos con Trastorno Depresivo Mayor: Análisis de la Información Publicada

Mancini M, Gianni W, Rossi A y Amore M

Eli Lilly Italia, Florencia; IRCCS, Roma; University of Parma, Parma, Italia

[Duloxetine in the Management of Elderly Patients with Major Depressive Disorder: An Analysis of Published Data]

Expert Opinion on Pharmacotherapy 10(5):847-860, Abr 2009

---

*La administración de duloxetina en pacientes ancianos con trastorno depresivo mayor brinda mejoría rápida y duradera y se asocia con un perfil adecuado de seguridad y tolerabilidad.*

---

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad frecuente en la población anciana, especialmente en caso de institucionalización. No obstante, en muchos casos no recibe el diagnóstico ni el tratamiento apropiados. Los trastornos cognitivos también se observan con frecuencia en los pacientes mayores y persisten a pesar de la remisión del

cuadro depresivo. Entre los motivos del diagnóstico y tratamiento inadecuados de los ancianos que presentan depresión se incluye la presencia enfermedades físicas y otras comorbilidades. Dado que se estima que en el futuro la incidencia de TDM aumentará, resulta necesario perfeccionar el diagnóstico y el tratamiento en los ancianos con esta enfermedad.

Los antidepresivos duales inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina. Su creación representó un avance importante para el tratamiento de los pacientes con TDM. Sin embargo, el empleo de estos agentes en la población anciana se encuentra limitado por cuestiones de tolerabilidad y eficacia que resultan en la disminución del cumplimiento terapéutico a largo plazo.

La duloxetina es un antidepresivo dual que no afecta de manera significativa la neurotransmisión dopaminérgica. De acuerdo con los resultados de estudios realizados en adultos, la droga resulta eficaz y segura para tratar los síntomas físicos y emocionales característicos de la depresión.

El presente trabajo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con duloxetina en pacientes ancianos con TDM.

### Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda de artículos publicados en bases de datos como Medline y Embase. Sólo se incluyeron los estudios que aportaran información sobre la eficacia y la tolerabilidad de la administración de duloxetina en sujetos ancianos con TDM. La búsqueda resultó en la identificación de 4 trabajos. El primer estudio fue controlado con placebo, duró 8 semanas y se llevó a cabo en 311 pacientes mayores de 65 años. El segundo consistió en un análisis conjunto de los resultados de 6 estudios de 8 o 9 semanas de duración realizados en pacientes mayores de 55 años. También se incluyó información obtenida de un estudio abierto de 52 semanas. Por último, se evaluó la información proveniente de un ensayo abierto efectuado en 40 pacientes tratados con duloxetina que no habían respondido ante la administración de escitalopram. Las dosis de duloxetina empleadas en los estudios variaron entre 30 y 120 mg/día.

Todos los pacientes evaluados reunían los criterios para el diagnóstico de TDM incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Entre las escalas de evaluación aplicadas en los trabajos se incluyeron la *Hamilton Depression Rating Scale* de 17 ítems (HAM-D-17), la *Mini Mental State Examination* y la escala *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S). En el estudio controlado con placebo a corto plazo se evaluó el desempeño cognitivo mediante el *Verbal Learning and Recall Test*, el *Symbol Digit Substitution Test*, el *Two-Digit Cancellation Test* y el *Letter-Number Sequencing Test*. Para evaluar la eficacia se aplicaron la *Geriatric Depression Scale* (GDS), la *Pain Visual Analogue Scale* (VAS), la escala *Patient Global Impression of Improvement*, el *Beck Depression Inventory II* y la *Sheehan Disability Scale*.

La seguridad del tratamiento con duloxetina se valoró según la aparición de eventos adversos y los resultados de la evaluación de los signos vitales y los análisis de laboratorio y electrocardiográficos. El desempeño sexual se evaluó mediante la escala *Arizona Sexual Experience* (ASEX). Por último, se aplicó la *Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale*.

### Resultados

No se observaron diferencias significativas entre los estudios respecto del puntaje inicial de la HAM-D-17. En todos los trabajos se observó una mejoría significativa

del puntaje de esta escala al administrar duloxetina. Asimismo, la utilización de esta droga resultó significativamente superior en comparación con el placebo al considerar los índices de respuesta y remisión. También se observó una mejoría significativa del puntaje de la GDS y de la escala CGI-S desde la segunda semana de tratamiento con duloxetina en comparación con la administración de placebo. En coincidencia, se informó que la duloxetina tiene un inicio de acción antidepresiva rápido en comparación con placebo. El efecto de la droga sobre la depresión y la calidad de vida de los pacientes no estuvo influenciado por la presencia de comorbilidades como la diabetes o la artritis.

La aplicación de la escala HAM-D-17 permitió apreciar el efecto significativo de la duloxetina sobre los síntomas de ansiedad psíquica y somatización en comparación con el placebo. Esto no se verificó al evaluar los síntomas somáticos de ansiedad. Los beneficios sobre la ansiedad no difirieron según la edad fuera mayor o menor de 75 años. No obstante, sólo los pacientes menores de 75 años presentaron un beneficio significativo al considerar el nivel de somatización. Debe destacarse que los sujetos con niveles superiores de ansiedad presentaron una mejoría más acentuada del puntaje de la HAM-D-17 y de la GDS, en tanto que en aquellos con un nivel menor de ansiedad, la mejoría no resultó significativa.

El tratamiento a largo plazo no se asoció con la disminución de la eficacia de la duloxetina. De hecho, se observó una mejoría progresiva en el resultado de la HAM-D-17 y del resto de los parámetros aplicados. Los resultados permiten indicar que el efecto de la duloxetina en la población de pacientes ancianos es similar al observado en sujetos más jóvenes. El 50%, 17.6% y 32.5% de los pacientes que no habían respondido al tratamiento con escitalopram presentaron respuesta completa, parcial o no respondieron, respectivamente, ante la administración de duloxetina. La respuesta se verificó luego de una mediana de tiempo de 12 semanas y fue más probable entre las mujeres.

La administración de duloxetina se asoció con mejoría rápida y significativa de la dorsalgia, del tiempo transcurrido con dolor durante la vigilia y del resultado de la VAS en comparación con placebo. Asimismo, la droga provocó alivio sustancial de la intensidad del dolor y mejoría significativa en el desempeño cotidiano de los sujetos con artritis.

El tratamiento con duloxetina mejoró significativamente el desempeño cognitivo de los pacientes, en especial respecto del aprendizaje y la memoria verbal. En cambio, no se observaron diferencias de significación estadística entre la administración de duloxetina o placebo al evaluar la atención y el desempeño ejecutivo. Por otra parte, se verificó una mejoría significativa y progresiva del desempeño laboral, familiar y social y de la calidad de vida de los sujetos tratados con duloxetina.

El índice de interrupción del tratamiento relacionado con la aparición de eventos adversos no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron duloxetina o placebo. No obstante, los primeros presentaron una frecuencia significativamente mayor de xerostomía, náuseas y diarrea en comparación con los que recibieron placebo. Entre los pacientes mayores de 75 años también se verificó una frecuencia significativamente superior de fatiga asociada con la administración de duloxetina. La presencia de comorbilidades no afectó la tolerabilidad del tratamiento con duloxetina. En estudios de corto plazo se halló disminución del apetito, la libido, el insomnio y la fatiga en un número significativamente mayor de pacientes tratados con duloxetina respecto de placebo. La evaluación de los

resultados a largo plazo indicó que la mayoría de los eventos adversos tuvo lugar durante la primera etapa del estudio y fueron de intensidad leve o moderada. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes mayores de 65 años y aquellos de 18 a 65 años respecto de la frecuencia de eventos adversos. Además, la incidencia de insomnio y cefaleas fue significativamente inferior entre los sujetos mayores. La interrupción del tratamiento con duloxetina debido a la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 12.5% de los pacientes que no habían respondido al escitalopram.

No se observaron diferencias significativas entre la administración de duloxetina o placebo respecto de los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. De hecho, la necesidad de tratamiento debido a la aparición de hipotensión ortostática fue mayor entre los sujetos que recibieron placebo, aunque no se observaron diferencias significativas al respecto entre ambos grupos. Tampoco se verificaron diferencias significativas entre los grupos al considerar los cambios en el intervalo QT corregido. Luego de un año de seguimiento se registró la disminución de la presión arterial y el aumento de la frecuencia cardíaca, ambos no significativos, entre los pacientes tratados con duloxetina. La disminución de la presión arterial fue mayor en aquellos sujetos con registros más elevados al inicio del estudio.

Si bien la duloxetina provocó disminución ponderal a corto plazo, su administración a largo plazo se asoció con leve aumento del peso corporal. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron duloxetina o placebo al evaluar la incidencia de resultados alterados en los parámetros de laboratorio. Tampoco se verificó que estos parámetros se vieran afectados significativamente a largo plazo. Por último, no se registraron diferencias significativas entre la duloxetina y el placebo en cuanto a su efecto sobre el desempeño sexual evaluado con la escala ASEX.

## Discusión

De acuerdo con la información disponible, la administración de duloxetina en pacientes ancianos con TDM se asocia con mejoría rápida del cuadro clínico en términos de sintomatología depresiva y percepción del estado de salud. Asimismo, se verificó una mejoría significativa al evaluar algunos parámetros relacionados con el desempeño cognitivo y el nivel de dolor. Los resultados obtenidos en cuanto a la rapidez y a la magnitud de la mejoría no difirieron frente a lo observado en pacientes adultos. El empleo de duloxetina en la población anciana se ve favorecido por sus efectos positivos y su adecuada tolerabilidad en presencia de comorbilidades. A esto debe sumarse el beneficio de la droga sobre los componentes psiquiátricos y somáticos de la ansiedad, dada su importancia en pacientes ancianos con depresión.

El perfil favorable de efectos cognitivos de la duloxetina es un indicador de tolerabilidad adecuada en la población anciana. Este hallazgo resulta importante dado que la administración de otros antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se asoció con síntomas cognitivos y desapego emocional. Al respecto, se informó que la administración de ISRS puede generar aplanamiento afectivo debido a la inducción de disfunción frontal de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico. También se propuso la importancia de la disminución de la actividad dopaminérgica, noradrenérgica y colinérgica en la corteza cingulada anterior. Este efecto resultante de la afección de la transmisión dopaminérgica no estaría presente cuando se administra duloxetina.

Algunos autores proponen que el aplanamiento afectivo forma parte del efecto terapéutico de los ISRS, especialmente en pacientes con irritabilidad, impulsividad y ansiedad. De todas formas, la información disponible sólo permite indicar que la administración de duloxetina a largo plazo no genera aplanamiento afectivo en pacientes ancianos.

El perfil de eventos adversos, la tolerabilidad y la tasa de interrupción del tratamiento, asociados con la administración de duloxetina, no difirieron significativamente según la edad de los pacientes. De hecho, resultaron similares a los informados en estudios sobre el empleo de ISRS en ancianos. Los pacientes con antecedentes de fracaso terapéutico al recibir escitalopram también presentaron un índice bajo de interrupción del tratamiento. Esto podría deberse a la presencia de tolerancia ante la aparición de eventos adversos similares a los ocasionados por los ISRS. La tolerabilidad de la duloxetina también fue adecuada a largo plazo y al emplear dosis elevadas, sin diferencias significativas entre los sujetos mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. Otro aspecto a destacar es la ausencia de variaciones significativas del peso corporal con la utilización de esta droga. Este resultado coincide con lo informado en un estudio reciente.

El perfil de efectos cardiovasculares de la duloxetina fue favorable. Este hallazgo es importante si se considera la elevada frecuencia de trastornos cardiovasculares observada en pacientes con depresión y el perfil desfavorable que presentan otras drogas como los antidepresivos tricíclicos. También debe tenerse en cuenta que los ancianos presentan riesgo elevado de eventos adversos graves, como las caídas, asociado con la variación de la presión arterial. En coincidencia, en una investigación reciente se concluyó que el perfil de riesgo cardiovascular asociado con la administración de duloxetina resulta adecuado. Se recomienda evitar el empleo de la droga en presencia de hipertensión no controlada y utilizarla con precaución en pacientes con aumento de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial.

La información disponible permite señalar que la duloxetina es uno de los antidepresivos más eficaces para el tratamiento de los pacientes ancianos. Asimismo, la droga tiene un perfil de eficacia y seguridad adecuado en esta población en comparación con los demás tipos de antidepresivos. De todos modos, son necesarios estudios adicionales para comparar entre sí los efectos de los diferentes tipos de antidepresivos.

Entre las limitaciones del presente análisis se destaca que sólo uno de los estudios fue a doble ciego y controlado con placebo. En segundo lugar, los autores señalan que los trabajos incluidos tuvieron diseños heterogéneos y que la mayoría de la información se obtuvo en estudios a corto plazo. De acuerdo con lo antedicho, son necesarias investigaciones adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre el empleo de duloxetina a largo plazo para el tratamiento de los pacientes ancianos con depresión mayor.

## Conclusión

La administración de duloxetina en sujetos ancianos con TDM brinda mejoría rápida y duradera del estado de salud y de la sintomatología depresiva. Al igual que se observó en pacientes jóvenes, la droga resulta segura y bien



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

tolerada en la población anciana. Más aun, su eficacia y seguridad no se ven afectadas en presencia de comorbilidades o antecedente de fracaso terapéutico ante la administración de ISRS.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114025](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114025)

## 8 - Duloxetina 60 mg/día para la Prevención de Recurrencias Depresivas: Análisis *Post Hoc* de un Estudio de Prevención de Recurrencias

Kelin K, Berk M, Perahia D y colaboradores

Eli Lilly Australia Pty Limited, West Ryde; University of Melbourne, Geelong, Australia; Lilly Research Centre, Windlesham, Reino Unido

[*Duloxetine 60 mg/day for the Prevention of Depressive Recurrences: Post Hoc Analyses From a Recurrence Prevention Study*]

**International Journal of Clinical Practice** 64(6):719-726, May 2010

*La terapia de mantenimiento con 60 mg/día de duloxetina en pacientes con depresión mayor se asocia con la prolongación significativa del tiempo transcurrido hasta la aparición de un nuevo episodio depresivo.*

Las recurrencias depresivas se observan en la mayoría de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Según lo informado, la terapia antidepresiva de mantenimiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina disminuye el riesgo de recurrencias. Lo mismo se verificó ante la administración de venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS).

Se llevó a cabo un estudio en el que se observó que la utilización de 60 a 120 mg/día del IRNS duloxetina en pacientes con depresión mayor prolonga el lapso transcurrido hasta la aparición de recurrencias y disminuye significativamente el índice de recurrencias en comparación con la administración de placebo. Debido a que se recomienda el empleo de 60 mg/día de duloxetina para el tratamiento de los sujetos con TDM, el presente análisis *post hoc* se efectuó con el fin de evaluar la información correspondiente al subgrupo que recibió esta dosis. Los autores propusieron que la administración de 60 mg/día de duloxetina en sujetos con TDM retrasa la aparición de recurrencias al igual que el empleo de dosis superiores de la droga.

### Pacientes y métodos

El estudio fue multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Participaron 514 pacientes ambulatorios de 18 años o más que presentaban TDM recurrente. Sólo se incluyeron pacientes con un puntaje inicial mayor o igual a 18 y a 4, en la *Hamilton Depression Rating Scale* de 17 ítems (HAM-D-17) y en la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S), respectivamente. Asimismo, todos los participantes debían haber tenido 3 episodios de depresión mayor, incluido el que presentaban al momento del estudio, durante los últimos 5 años, separados por períodos de remisión. No se incluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento antidepresivo durante los 2 meses previos al episodio depresivo que presentaban al momento del estudio.

La respuesta al tratamiento se definió en presencia de un puntaje menor o igual a 9 y a 2 en la HAM-D-17 y en la escala CGI-S, respectivamente, y no cumplir los criterios para el diagnóstico de episodio depresivo mayor incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Con el fin de corroborar la ausencia de estos criterios se aplicó la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI).

Los participantes recibieron tratamiento con 60 mg/día de duloxetina. En ausencia de respuesta se administraron 90 mg/día y, de no observarse repuesta luego de 6 semanas, 120 mg/día de la droga. Los sujetos que no respondieron al tratamiento luego de 10 semanas fueron excluidos del estudio. Esto resultó en la inclusión de 413 pacientes en la etapa abierta de continuación de 24 semanas. Aquellos sujetos que reunieron los criterios de respuesta al tratamiento al finalizar esta nueva etapa fueron incluidos en una fase de mantenimiento de 52 semanas de duración y diseño a doble ciego. En este caso, los participantes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir duloxetina o placebo hasta la aparición de una recurrencia. La dosis de duloxetina fue la misma que se empleó para alcanzar la respuesta. El análisis *post hoc* sólo incluyó los pacientes que respondieron al tratamiento con 60 mg/día de duloxetina, completaron la fase de continuación y participaron de la fase de mantenimiento.

El parámetro principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de una recurrencia depresiva durante la fase de mantenimiento. La presencia de recurrencias se valoró mediante las escalas CGI-S y MINI. Los parámetros secundarios de eficacia incluyeron los puntajes total y de las subescalas de la HAM-D-17. También se consideró el resultado de la CGI-S y el efecto del tratamiento sobre el dolor determinado mediante una escala visual analógica (EVA). La calidad de vida se evaluó mediante la *Sheehan Disability Scale* (SDS). Otros parámetros considerados fueron el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del cuadro clínico y la pérdida de la respuesta al tratamiento. La seguridad se valoró según la aparición de eventos adversos y la evaluación de los signos vitales y del peso corporal.

### Resultados

La mayoría de los participantes eran de raza blanca y de sexo femenino. La media de edad de los pacientes que recibieron duloxetina o placebo fue de 43.8 y 49 años, respectivamente, y la duración promedio del episodio depresivo que presentaban al momento del estudio, de 3.8 y 2.6 meses, en el mismo orden. Un total de 132 pacientes respondieron al tratamiento abierto con 60 mg/día de duloxetina, 64 de ellos recibieron 60 mg/día de la droga durante la fase de mantenimiento. La tasa de interrupción de la terapia de mantenimiento debido a la aparición de recurrencias fue significativamente superior entre los pacientes que recibieron placebo ( $p = 0.018$ ).

La administración de duloxetina se asoció con un período significativamente más prolongado hasta la aparición de recurrencias en comparación con placebo ( $p = 0.001$ ). El índice de recurrencias fue significativamente superior entre los pacientes que recibieron placebo (31.7% con placebo y 12.5% con duloxetina). Asimismo, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del cuadro depresivo fue numéricamente mayor, sin diferencia estadística, al administrar duloxetina. La pérdida de respuesta terapéutica fue significativamente más frecuente entre los sujetos que recibieron placebo que, además, presentaron empeoramiento significativo del puntaje total de la HAM-D-17 en comparación con el grupo tratado con duloxetina. Lo mismo se verificó al analizar el puntaje de la

mayoría de las subescalas de la HAM-D-17 y de la escala CGI-S. En cambio, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de los resultados de la EVA y de la SDS aunque se debe considerar que el presente es un análisis *post hoc*.

La aparición de eventos adversos graves tuvo lugar en una paciente que recibió placebo, que presentó un leiomioma uterino. Entre los sujetos tratados con duloxetina se verificó una perforación diverticular, un caso de migrañas y un leiomioma uterino. La interrupción de la terapia de mantenimiento debida a la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 3.3% y 7.8% de los pacientes que recibieron placebo o duloxetina, respectivamente ( $p = 0.441$ ). No obstante, ninguno de los eventos adversos que provocó la interrupción del tratamiento se observó en más de un integrante de cada grupo. No se hallaron diferencias entre ambos grupos respecto del porcentaje de pacientes que presentó al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento. Tampoco se verificaron diferencias entre los grupos al evaluar el tipo de eventos adversos, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el peso corporal.

### Discusión

Los resultados obtenidos mediante el análisis *post hoc* coincidieron con los hallazgos generales del estudio principal. Es decir, tanto el tratamiento con 60 mg/día como la administración de 60 a 120 mg/día de duloxetina se asociaron con un período significativamente más prolongado hasta la aparición de recurrencias depresivas en comparación con la utilización de placebo. De hecho, los pacientes que recibieron placebo presentaron un empeoramiento significativo del puntaje de la HAM-D-17, sin diferencias entre ambos grupos en términos de seguridad y tolerabilidad. La administración de 60 mg/día de duloxetina se asoció con un índice de recurrencias y con una frecuencia de pérdida de respuesta terapéutica inferiores en comparación con lo observado entre los pacientes tratados con 60 a 120 mg/día de la droga. No obstante, el tratamiento con duloxetina resultó significativamente superior al respecto en comparación con la administración de placebo. Los autores proponen que los resultados más favorables observados entre los participantes tratados con 60 mg/día de duloxetina se debieron a que la administración de dosis superiores tuvo lugar en pacientes con cuadros refractarios. En coincidencia, la tasa de recurrencias aumentó a medida que lo hizo la dosis de duloxetina. Debe destacarse que el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del cuadro clínico entre los pacientes tratados con 60 a 120 mg/día de duloxetina fue significativamente mayor en comparación con lo observado al administrar placebo. Asimismo, los sujetos tratados con 60 mg/día de duloxetina presentaron empeoramiento leve del puntaje de la SDS, en tanto que la evaluación de la cohorte total de pacientes indicó una mejoría al respecto.

No se observaron diferencias significativas entre los sujetos tratados con 60 mg/día de duloxetina o quienes recibieron placebo respecto de la frecuencia de eventos adversos o de interrupciones motivadas por estos eventos durante la fase de mantenimiento. En coincidencia con lo informado en estudios previos de hasta un año de duración, efectuados en pacientes con diferentes enfermedades, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar los cambios en la presión arterial o la frecuencia cardíaca. El perfil de efectos cardiovasculares de la duloxetina se evaluó en más de 8 500 pacientes incluidos en 42 estudios controlados con placebo, con resultados

favorables aun en sujetos con comorbilidades cardiovasculares.

El tratamiento antidepressivo prolongado puede provocar aumento ponderal significativo. Los resultados del presente análisis permiten indicar que la administración de duloxetina no genera incremento significativo de peso en comparación con placebo. Lo mismo se observó en el estudio principal y en otras investigaciones sobre el empleo de duloxetina para el tratamiento de los pacientes con depresión mayor.

Puede afirmarse que la terapia de mantenimiento con 60 mg/día de duloxetina se asocia con la prolongación significativa del tiempo transcurrido hasta la aparición de recurrencias en comparación con la administración de placebo. Asimismo, la administración de duloxetina a largo plazo se asocia con un perfil adecuado de eficacia y tolerabilidad. Por último, es posible que algunos sujetos requieran dosis superiores de duloxetina para obtener un beneficio significativo.

El presente estudio tuvo limitaciones, como la naturaleza *post hoc* del análisis efectuado y la imposibilidad de generalizar los resultados a la población de pacientes con comorbilidades psiquiátricas, entre otros. Además, los grupos difirieron significativamente en cuanto a la edad y la duración del episodio depresivo presentado al momento del estudio. Esta diferencia pudo haber afectado los resultados.

### Conclusión

La administración de 60 mg/día de duloxetina es significativamente superior en comparación con placebo para prevenir las recurrencias en pacientes con TDM. Asimismo, la duloxetina resultó superior al evaluar otros parámetros de eficacia y los resultados funcionales y al considerar la tolerabilidad del tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/114026](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/114026)



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

## Novedades seleccionadas

### 9 - La Atomoxetina Mejora la Calidad de Vida de los Pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Escobar R, Montoya A, Fuentes J y colaboradores

*Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*  
19(3):253-263, Jun 2009

De acuerdo con lo observado en estudios previos, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) afecta la calidad de vida de los pacientes y sus familiares cercanos, principalmente en lo que se refiere al desempeño psicosocial. Por lo tanto, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los sujetos con TDAH es un aspecto importante que debe valorarse desde una perspectiva tanto subjetiva como objetiva. En la mayoría de los casos, la CVRS de los individuos con TDAH se evalúa según lo referido por los padres. Esto impide conocer con exactitud la experiencia multidimensional del paciente. De hecho, la confiabilidad de las apreciaciones de los padres respecto de la CVRS de sus hijos sólo se valoró en trabajos recientes. Según los resultados obtenidos, existe una discrepancia considerable entre lo informado por los progenitores y lo referido por los propios pacientes. Concretamente, en general los padres consideran que la calidad de vida de sus hijos es peor en comparación con lo informado por estos últimos.

En un estudio reciente, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre la eficacia de la atomoxetina en niños y adolescentes con diagnóstico reciente de TDAH se valoraron características de los pacientes relacionadas con su calidad de vida mediante el *Child Health and Illness Profile* (CHIP). El diseño de la investigación brindó la oportunidad de evaluar la eficacia de la atomoxetina y la concordancia entre las apreciaciones de los padres y los pacientes respecto de la CVRS. El presente análisis se efectuó sobre la base de la información obtenida en ese estudio. El objetivo fue valorar si la alteración de la CVRS está presente en el momento del diagnóstico del TDAH y si la administración de atomoxetina produce mejoría en este aspecto. También se evaluó la relación entre lo informado por los pacientes y sus padres respecto de la CVRS. Por último, se estudió la correlación entre los síntomas principales del TDAH y la CVRS de los pacientes.

Se incluyeron 151 sujetos de 6 a 15 años con diagnóstico reciente de TDAH ( $\leq 3$  meses de diagnóstico y sin tratamiento) atendidos en forma ambulatoria en 12 instituciones especializadas ubicadas en España. Los pacientes fueron evaluados mediante la *ADHD-Rating Scale IV-Parent Version: Investigator Administered and Scored* (ADHDRS-IV-Parent:Inv). El diagnóstico de TDAH se efectuó según los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, texto revisado (DSM-IV-TR). El diagnóstico de TDAH se confirmó mediante la *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version* (K-SADS-PL).

Para evaluar la CVRS se empleó el CHIP, que permite valorar el estado de salud y el nivel de desempeño, en relación con los dominios de satisfacción, bienestar, resiliencia, evitación de riesgos y logros. Los pacientes de 6 a 11 o de 12 años en adelante fueron evaluados mediante el

CHIP para niños o adolescentes (CHIP-CE y CHIP-AE), respectivamente, en tanto que la valoración del punto de vista de los padres se efectuó mediante el CHIP-PRF. También se recabó información sobre las características sociodemográficas de los niños, los adolescentes y sus familias.

Luego de un período inicial de pesquisa se llevó a cabo la distribución aleatoria en una proporción 2:1 para administrar atomoxetina o placebo. La dosis inicial de atomoxetina fue de 0.5 mg/kg/día y se aumentó hasta un máximo de 1.2 mg/kg/día. El período de tratamiento tuvo una duración total de 12 semanas y los pacientes fueron evaluados cada 2 o 3 semanas.

Se incluyeron en la evaluación 151 pacientes que fueron aleatorizados a recibir atomoxetina o placebo. La mayoría de los participantes eran de sexo masculino (79.5%) y tenían entre 6 y 11 años (74.8%). El puntaje medio total de la ADHDRS-IV-Parent:Inv fue de 39.21 e indicó un nivel sintomático significativo. El 45.6% de los pacientes presentó comorbilidades, de acuerdo con el resultado de la K-SADS-PL. La más frecuente fue el trastorno oposicionista desafiante. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de las características evaluadas al inicio del estudio.

De acuerdo con los resultados del CHIP, los padres percibieron el empeoramiento de la calidad de vida de sus hijos, en especial en lo referente a la evitación de riesgos y los logros. Las medias de los puntajes de todos los dominios estuvieron por debajo del rango promedio de salud, con excepción de los relacionados con el bienestar y la resiliencia. En cambio, todos los puntajes obtenidos al aplicar las escalas a los pacientes alcanzaron este rango, aunque el puntaje correspondiente al dominio relacionado con los logros resultó inferior a los restantes. Los resultados obtenidos indican que existen diferencias en la evaluación entre los padres y los pacientes respecto de los puntajes de todos los dominios, con excepción del de bienestar, que mostró mayor nivel de coincidencia.

Cuando se aplicó la misma escala a los padres de los participantes que recibieron placebo, el puntaje del CHIP no se modificó o lo hizo en forma leve, entre el inicio y el final del estudio. En cambio, mejoró luego de 12 semanas de tratamiento con atomoxetina. De hecho, la administración de este agente resultó significativamente superior al considerar los dominios de evitación del riesgo ( $p < 0.001$ ) y logros ( $p = 0.042$ ). No se observaron interacciones significativas entre el grupo de tratamiento y el subtipo de TDAH o la cantidad de comorbilidades que presentaban los pacientes. El efecto de la atomoxetina sobre la CVRS fue inferior al considerar el punto de vista de los pacientes. No obstante, se observó su superioridad en comparación con el efecto placebo respecto de la evitación de riesgos ( $p = 0.006$ ).

Los puntajes de la ADHDRS-IV-Parent:Inv disminuyeron con la utilización de atomoxetina, lo que se asoció con mejoría continua de los síntomas principales del TDAH. En cambio, la administración de placebo sólo generó una reducción leve del puntaje. Al final del período de tratamiento, la diferencia entre ambos grupos en el puntaje de la ADHDRS-IV-Parent:Inv fue clínicamente significativa ( $p < 0.001$ ). La percepción de los padres acerca de la CVRS se correlacionó de manera inversa y significativa con la gravedad de los síntomas evaluados mediante el CHIP. No obstante, al considerar la dimensión de evitación del riesgo se observó una correlación moderada.



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

Las asociaciones fueron inferiores al considerar las percepciones de los pacientes, especialmente respecto del dominio relacionado con los logros. En el grupo de atomoxetina se observó una correlación significativa entre la mejoría sintomática y la evitación del riesgo según lo referido por los padres y por los pacientes. En este grupo también se registró una correlación significativa entre la mejoría sintomática y los logros, aunque esto sólo se verificó al analizar la perspectiva de los padres.

El 84.8% de los pacientes presentó al menos un evento adverso, sin diferencias significativas entre ambos grupos, aunque los pacientes tratados con atomoxetina presentaron mayores tasas de eventos adversos relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes asociados con la droga en estudio fueron la disminución del apetito, las cefaleas, el dolor abdominal, la irritabilidad, los vómitos y la fatiga. Todos los cuadros fueron leves a moderados, con excepción de un paciente tratado con atomoxetina que presentó disminución marcada del apetito y un caso de vómitos, considerado evento adverso grave, en el grupo placebo. No se registraron abandonos debido a la aparición de eventos adversos. La correlación entre la incidencia total de eventos adversos vinculados con el tratamiento y la mejoría del puntaje del CHIP-PRF, observada en el grupo que recibió atomoxetina, fue baja. No obstante, resultó positiva y significativa al considerar el dominio relacionado con los logros.

Los resultados del presente estudio efectuado en pacientes con diagnóstico reciente de TDAH permiten señalar la existencia de diferencias entre las percepciones de los pacientes y de sus progenitores respecto de la CVRS. Los padres refirieron un efecto negativo sobre la calidad de vida, especialmente al considerar los dominios vinculados con la evitación de riesgos y los logros. En cambio, en la evaluación de los pacientes, los puntajes estuvieron cercanos al promedio normal, excepto en lo referente a los logros. La administración de atomoxetina se asoció con mejoría significativa de los puntajes de la mayoría de los dominios y su perfil de seguridad coincidió con lo informado en trabajos previos.

La realización del presente estudio en pacientes sin antecedentes de tratamiento con atomoxetina y con diagnóstico reciente de TDAH permitió apreciar que la calidad de vida ya se encuentra considerablemente alterada al momento del diagnóstico. Si bien la percepción de los padres fue más negativa, especialmente en lo vinculado con el desempeño psicosocial, los niños también fueron capaces de percibir esta alteración. También se destaca que la administración de un tratamiento de primera línea permitió alcanzar una mejoría significativa en pocas semanas.

Según los resultados obtenidos, existen diferencias entre la percepción de los padres y la apreciación de los pacientes respecto de la CVRS. Estas diferencias se verificaron especialmente en lo vinculado con la satisfacción, la evitación del riesgo y los logros. En cambio, se observaron diferencias menores respecto del bienestar y la resiliencia. Es decir, las diferencias entre ambos puntos de vista fueron mayores al considerar la salud psicosocial de los pacientes.

En estudios anteriores se informó que los progenitores de los sujetos con TDAH perciben mayor afectación psicosocial en comparación con los propios pacientes. También se señaló que la coincidencia entre ambos puntos de vista es superior al considerar los dominios relacionados con la salud física en comparación con aquellos vinculados con aspectos psicosociales. Estos hallazgos son similares a los registrados en el presente trabajo. No obstante, la aplicación de herramientas de evaluación diferentes impide efectuar una comparación fidedigna entre los estudios. Debe destacarse

que los resultados de esta investigación indican un efecto más negativo del TDAH sobre la CVRS en el dominio de logros según la perspectiva de los pacientes en comparación con lo informado en estudios previos. La discrepancia podría deberse a que se utilizaron distintas escalas de valoración. El CHIP resulta más adecuado para evaluar el punto de vista de los niños en comparación con otras escalas, ya que se adapta a la valoración de sus dificultades sociales y académicas. Los niños no deberían considerarse informantes poco fiables a la hora de realizar una investigación. En coincidencia, en estudios recientes se informó que los niños con TDAH son conscientes del efecto del trastorno sobre las características psicológicas como la concentración y la vinculación social.

La sensibilidad superior de los niños ante sus logros académicos es razonable dada la información sobre su desempeño obtenida del entorno escolar en comparación con la que pueden percibir respecto de sus patrones conductuales sociales y familiares. A diferencia de lo referido en investigaciones previas, la presencia de comorbilidades no influyó significativamente sobre el efecto del tratamiento en términos de calidad de vida. Los resultados del presente estudio indican que la administración de atomoxetina mejora la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico reciente de TDAH. De hecho, el empleo de la droga permitió lograr un nivel de CVRS similar al observado en la población general.

Entre las limitaciones de este ensayo se destaca que su duración fue demasiado breve para apreciar mejorías en dominios como el desempeño académico. Además, la investigación fue diseñada para evaluar la eficacia de la atomoxetina según el puntaje de la ADHDRS-IV-Parent:Inv y no para valorar la CVRS. La muestra evaluada no fue representativa de toda la población de niños con TDAH debido a la ausencia de pacientes con comorbilidades como el trastorno disocial o los trastornos graves de la conducta. Por último, no se consideró el punto de vista de los maestros.

La administración de atomoxetina resultó eficaz para mejorar la calidad de vida de los sujetos con TDAH en comparación con placebo. De acuerdo con la perspectiva de los padres, la CVRS de los niños y adolescentes con TDAH de diagnóstico reciente se ve afectada considerablemente. El punto de vista de los pacientes no coincidió con lo informado por sus padres. No obstante, los niños fueron conscientes de las dificultades vinculadas con el desempeño social y académico. La evaluación de los pacientes con TDAH debería incluir parámetros subjetivos y funcionales de bienestar, ya que la correlación entre la gravedad del cuadro clínico y la CVRS es moderada.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/114029](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/114029)

## 10 - Asociación entre el Subtipo de Demencia y la Gravedad de los Síntomas Conductuales y Psicológicos

*Thompson C, Brodaty H, Trollor J, Sachdev P*

*International Psychogeriatrics* 22(2):300-305, Mar 2010

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular son los subtipos de demencia más frecuentes. Ambas afecciones difieren desde el inicio en términos de sintomatología cognitiva. Por este motivo, resulta interesante

evaluar los síntomas conductuales y psicológicos característicos de cada entidad. Dichos síntomas afectan la personalidad, el estado de ánimo, la conducta social e interpersonal, el sueño y el apetito, entre otros aspectos.

Según lo hallado en investigaciones anteriores, los pacientes con demencia vascular presentan un puntaje superior en algunos de los ítem de la *Neurobehavioral Rating Scale* en comparación con los sujetos con EA. Algunos autores sugirieron que los primeros tienen un mayor nivel de depresión que los individuos con EA. No obstante, los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia sólo fueron levemente superiores entre los pacientes con demencia vascular. Según Lyketsos y col., los individuos con demencia vascular padecen depresión más frecuentemente que los pacientes con EA. En cambio, estos últimos presentan una frecuencia superior de ideación delirante en comparación con los sujetos con cuadros de origen vascular. Otros autores concluyeron que el concepto de síntomas conductuales y psicológicos de la demencia vascular puede resultar útil desde el punto de vista clínico.

El subtipo de demencia es una cuestión importante a considerar dado que la gravedad de la afección influye sobre el cuadro psicológico y conductual de los pacientes. De hecho, la presencia de síntomas conductuales y psicológicos de la demencia sería más frecuente entre los sujetos con demencia grave. No obstante, aún no se definió la relación entre la gravedad de dichos síntomas y la gravedad de la demencia. Es posible que la relación entre ambas no sea lineal, aunque la información disponible al respecto es limitada.

La gravedad de la demencia puede valorarse en términos cognitivos, funcionales o globales. En general, el desempeño cognitivo de los pacientes con demencia se evalúa mediante la *Mini Mental State Examination* (MMSE), aunque dicha escala es más adecuada para valorar los trastornos mnemónicos, presentes con mayor frecuencia en caso de EA que en sujetos con demencia vascular. La *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) es útil para evaluar la gravedad de la afección e incluye dominios cognitivos y funcionales. Para valorar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia generalmente se emplea la *Behavior Problems Checklist* (BPCL) y la *Revised Memory and Behavior Problems Checklist* (RMBPCL). Sin embargo, aún debe evaluarse la asociación entre los resultados de dichas escalas y la gravedad de la demencia.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la relación entre el subtipo y la gravedad del cuadro de demencia y la gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. Los autores propusieron que la gravedad de dichos síntomas no se relacionaría con el subtipo de demencia y sería superior entre los pacientes con cuadros de demencia más graves.

Se empleó información obtenida desde 1985 hasta 2005 en la *Memory Disorders Clinic*, entidad que forma parte de *Prince Henry/Prince of Wales Hospitals* de Sydney, Australia. La muestra incluyó sujetos adultos residentes en la comunidad con cuadros de demencia leve a moderada. Los pacientes se conducían en forma independiente para realizar las tareas cotidianas básicas. Para recabar información sobre el diagnóstico y las características clínicas y demográficas de los enfermos se evaluaron las historias clínicas. Se incluyeron 377 pacientes con diagnóstico de EA y 74 casos de demencia vascular.

La gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia se evaluó según lo referido por los cuidadores

de los pacientes. Con dicho fin se aplicó la BPCL y la RMBPCL. La gravedad del cuadro de demencia se valoró mediante la MMSE, la CDR y la consideración del desempeño cotidiano de los pacientes. Los antecedentes clínicos y demográficos de los participantes se evaluaron mediante un cuestionario aplicado a los pacientes y a sus cuidadores. También se valoró la presencia de factores de riesgo vascular y de depresión mediante el *Hachinski Ischemic Score* (HIS) y la *Geriatric Depression Scale* (GDS). Por último, se aplicó la *Hamilton 17-item Rating Scale for Depression* (HRSD-17).

Además de completar las escalas mencionadas, los participantes fueron evaluados mediante un examen neuropsicológico, estudios de laboratorio y neuroimágenes. Los resultados obtenidos permitieron considerar el diagnóstico de cada paciente de acuerdo con los criterios incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM). Además se evaluó el subtipo de demencia y la gravedad del cuadro clínico.

Los grupos no difirieron en forma significativa entre sí en cuanto a la edad y el nivel educativo. No obstante, el grupo de pacientes con EA incluyó una cantidad significativamente superior de mujeres, en tanto que entre los sujetos con demencia vascular se incluyeron más hombres. El resultado del HIS difirió significativamente entre ambos grupos. En cambio, la gravedad del deterioro no fue significativamente diferente según el tipo de demencia. El puntaje de la MMSE fue significativamente inferior entre los pacientes con EA. Esto reflejó un nivel más elevado de deterioro. El nivel de depresión no difirió de manera significativa entre los grupos. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos al aplicar la BPCL y la RMBPCL.

El aumento de la gravedad de la demencia coincidió con un incremento de la gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos. Asimismo, se observó una correlación entre la gravedad global del cuadro clínico evaluada mediante la CDR y el puntaje de la BPCL. Dicha correlación fue moderada al considerar el puntaje de la RMBPCL. Por último, se halló una correlación significativa entre el desempeño cotidiano de los pacientes y los puntajes de la BPCL y de la RMBPCL.

Los resultados obtenidos permiten corroborar que la gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia no difiere significativamente entre los pacientes con EA y aquellos con demencia vascular. Esto coincide con lo informado en estudios anteriores. Los hallazgos de la presente investigación también indican una asociación significativa y positiva entre la gravedad de la demencia y la gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos, aunque la información al respecto procedente de estudios previos es heterogénea. Es posible que la discrepancia con otros trabajos se relacione con el empleo de un diseño diferente o con la existencia de una relación no lineal entre la gravedad de la demencia y la gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos. Resulta importante considerar que la gravedad de ambos tiene consecuencias más significativas para los cuidadores y los profesionales que el subtipo de demencia.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona el empleo de información clínica archivada. Es necesario aclarar que durante el período de evaluación de los pacientes surgieron cambios en las escalas aplicadas. La mayor prevalencia de EA en comparación con la demencia vascular se vio reflejada en la cantidad de pacientes de cada grupo. Además, los resultados sólo pueden ser aplicados a los sujetos con EA o demencia vascular leve a moderada. Otra limitación se corresponde con la ausencia de evaluación individual de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia y con la imposibilidad de diferenciar los efectos de la demencia vascular de distinto origen. Los resultados obtenidos no serían válidos para los sujetos con cuadros de



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

demencia más graves. Son necesarios estudios longitudinales adicionales para obtener información sobre el curso de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia en pacientes con diferentes subtipos de enfermedad.

En pacientes con demencia leve a moderada, la gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos no difiere según la presencia de EA o demencia vascular. En cambio, se relaciona con la gravedad de la demencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112075](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112075)

## 11 - Asociación entre la Reserva Cognitiva y las Manifestaciones Clínicas de la Neurodegeneración

*Perneczky R, Pohl C, Diehl-Schmid J y colaboradores*

**European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience** 259(6):362-367, Sep 2009

Según se informó, el nivel educativo elevado se asocia con una reserva cognitiva que reduce las manifestaciones clínicas de la neurodegeneración provocada por la enfermedad de Alzheimer y la degeneración lobular frontotemporal (DLFT), entre otras entidades. Dicha asociación no se relaciona con el estilo de vida de los individuos. En diferentes estudios se halló que los ancianos con buen nivel educativo y sin demencia presentan un deterioro cognitivo lento en comparación con aquellos con un nivel educativo inferior. En consecuencia, la reserva cognitiva incrementaría la tolerancia ante el daño cerebral antes de que aparezcan los síntomas de demencia. En presencia de esta última, la sintomatología progresaría a medida que aumenta la neurodegeneración, especialmente en individuos con buen nivel educativo.

La prevalencia de demencia debida a DLFT es de 2 casos en 100 000 individuos. No obstante, la DLFT es la segunda causa más frecuente de demencia neurodegenerativa presenil. La entidad incluye la demencia frontotemporal, la demencia semántica y a la afasia progresiva no fluente. El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre el nivel educativo y el deterioro clínico de los pacientes con DLFT. Los autores propusieron que el nivel educativo elevado se correlacionaría con una aceleración del deterioro clínico. Dicha hipótesis coincide con el concepto de reserva cognitiva. Además, los autores sugirieron que la educación sería un predictor independiente de progresión clínica.

Participaron 35 pacientes con DLFT leve a moderada de los cuales 22, 5 y 8 presentaban demencia frontotemporal, demencia semántica y afasia progresiva no fluente, respectivamente. El diagnóstico se llevó a cabo de acuerdo con los criterios Lund-Manchester revisados mediante la información obtenida de evaluaciones neurológicas, psiquiátricas, de laboratorio y realizadas con tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa y resonancia magnética nuclear. La evaluación neuropsicológica se efectuó de acuerdo con las recomendaciones del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease* e incluyó la aplicación de la *Mini Mental State Examination* (MMSE). También se empleó la *Frontal Assessment Battery* (FAB), el *Frontal Behavioral Inventory* (FBI) y el *Trail Making Test* (TMT).

Los síntomas neuropsiquiátricos se evaluaron mediante el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) y el deterioro relacionado

con el desempeño cotidiano se estimó mediante la escala *Bayer Activities of Daily Living* (B-ADL). La gravedad y progresión de la demencia se valoraron con la *Clinical Dementia Rating Scale Sum of the Boxes* (CDR-SOB). El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo mediante entrevistas telefónicas. Se obtuvo información sobre sus características demográficas y clínicas. Algunos participantes recibían monoterapia o tratamiento combinado con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa o memantina.

No se halló una correlación significativa entre los años de instrucción y el puntaje inicial de la CDR-SOB. Dicho puntaje se correlacionó de manera negativa con el puntaje de la MMSE y de manera positiva con el de la escala B-ADL. El índice de cambio mensual del puntaje de la CDR-SOB se correlacionó de manera positiva y significativa con los años de educación formal aun al evaluar a la subpoblación de pacientes con demencia frontotemporal. No se observaron diferencias significativas entre los subgrupos y la tasa mensual de variación del puntaje de la CDR. El análisis de regresión lineal llevado a cabo indicó que los años de educación formal fueron un predictor significativo del índice mensual de cambio del puntaje de la CDR-SOB.

Se observó una correlación positiva significativa entre la duración de la educación formal y el índice de progresión clínica de la enfermedad. Es decir, los pacientes con DLFT y buen nivel educativo presentaron un índice superior de deterioro clínico. Además, el nivel educativo fue el único predictor significativo de progresión acelerada de la enfermedad. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en estudios anteriores sobre el efecto de la educación sobre el curso clínico de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Entre las limitaciones del presente trabajo los autores destacan que los participantes fueron reclutados en una clínica especializada en memoria y no son generalizables a la población de sujetos con DLFT. Además, la mayoría de los pacientes con afasia progresiva no fluente y demencia semántica tenían un nivel educativo bajo. En estudios anteriores se informó que los casos de DLFT con afectación principal del lenguaje se asocian con una progresión clínica más lenta. Por lo tanto, existirían variables diferentes del nivel educativo que afectan la progresión de la enfermedad en los pacientes con DLFT. Es posible que la escala CDR no haya sido útil para evaluar todos los aspectos conductuales de la DLFT aunque se empleó en otras investigaciones. El tratamiento con psicofármacos pudo haber influido sobre la progresión clínica de los participantes; sin embargo, no existen estudios suficientes acerca de la influencia de las drogas sobre la progresión de los pacientes con DLFT y los resultados de los estudios disponibles al respecto son heterogéneos. La información disponible permite sugerir que dichas drogas no tienen efectos terapéuticos significativos sobre la DLFT.

Los resultados obtenidos permiten destacar el concepto de reserva cognitiva, el cual indica que se necesita un nivel superior de daño cerebral para que los pacientes con una reserva cognitiva elevada presenten síntomas neurodegenerativos. No obstante, el índice de deterioro clínico aumenta una vez alcanzado cierto nivel de afección. Son necesarios estudios adicionales para evaluar si es posible modificar el nivel de reserva cognitiva mediante la educación y la neurogénesis del adulto.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/109700](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/109700)

## 12 - La Inclusión de Olanzapina en Esquemas de Tratamiento Favorece el Cumplimiento Terapéutico a Largo Plazo en Pacientes Latinoamericanos con Trastorno Bipolar

García-Bonetto GM, Nieto IR, Ruiz I y colaboradores

Archivos de Neurociencias 14(4):221-230, Ago 2009

El objetivo principal del tratamiento farmacológico de los sujetos con trastorno bipolar tipo I (TBP I) es alcanzar la remisión sintomática y prevenir las recaídas. De este modo se favorece el cumplimiento terapéutico a largo plazo y se mejora la calidad de vida de los pacientes. Lamentablemente, el riesgo de recurrencias observado en los sujetos bipolares es elevado a pesar de la existencia de numerosas opciones terapéuticas.

La olanzapina es un antipsicótico atípico de utilidad para el tratamiento de los pacientes adultos con TBP que presentan episodios agudos maníacos o mixtos. Su eficacia y tolerabilidad fue evaluada en numerosos estudios controlados con placebo o comparadores activos, como los anticonvulsivos, otros antipsicóticos o el litio, y en estudios de observación y multicéntricos. No obstante, la mayoría de estas investigaciones se llevaron a cabo en EE.UU., Europa y otros países no europeos y los resultados obtenidos podrían no ser aplicables a la población latinoamericana. A propósito, en un análisis posterior de un estudio clínico, se informó que la cantidad de pacientes europeos y estadounidenses que presentan remisión de un episodio maníaco al recibir olanzapina es significativamente superior en comparación con lo observado al administrar haloperidol. En cambio, no se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos al evaluar una población de sujetos latinoamericanos. Asimismo, se verificaron diferencias entre estos últimos y los pacientes estadounidenses o europeos al evaluar el perfil de eventos adversos.

En el presente estudio de observación, efectuado en individuos latinoamericanos con TBP I, se comparó el resultado de regímenes de tratamiento que incluyeron olanzapina frente a otros que no la incluyeron. Los objetivos específicos fueron evaluar los patrones de tratamiento farmacológico para los episodios agudos maníacos o mixtos de TBP I, empleados en la práctica clínica, determinar los resultados terapéuticos en términos de remisión, recaídas y necesidad de hospitalización y evaluar la calidad de vida de los pacientes.

El estudio *Health Outcomes in Maniac Episode and Stabilization* tuvo un diseño prospectivo, de observación y abierto, con una duración de 12 meses. Se llevó a cabo en Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Perú y Venezuela. Participaron pacientes hospitalizados o ambulatorios de 18 años o más que reunían los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, texto revisado (DSM-IV-TR) para el diagnóstico de TBP I. Sólo se incluyeron los sujetos que precisaban iniciar o cambiar la farmacoterapia debido a la presencia de un episodio maníaco o mixto. El psiquiatra tratante definió las características del tratamiento administrado a cada participante. Esto incluyó la posibilidad del cambio del grupo terapéutico de acuerdo con la respuesta al tratamiento. Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio, cada 4 meses y en el momento del alta en caso de hallarse hospitalizados. También se efectuaron valoraciones adicionales en presencia de remisión o recaída.

Al comienzo del estudio se evaluaron las características demográficas y los antecedentes psiquiátricos de los pacientes. En cada consulta se registró el tratamiento

administrado y el estado clínico. Los participantes fueron divididos en grupos según la administración de antipsicóticos típicos, atípicos, litio, anticonvulsivos y antidepresivos. El cuadro clínico se evaluó mediante la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). También se registró la cantidad y el tipo de eventos adversos y se valoró la calidad de vida mediante la *12-item Short Form Health Survey* (SF-12) y sus componentes relacionados con la salud física y mental.

Los parámetros principales de evaluación fueron el alcance de la remisión, definida ante un puntaje menor o igual a 12 en la YMRS; la necesidad de hospitalización luego de la remisión y la aparición de una recaída maníaca o depresiva definida en presencia de un puntaje mayor o igual a 15 en la YMRS o en la MADRS, respectivamente. Se compararon dos grupos de tratamiento establecidos en la visita inicial: uno tratado con olanzapina y el otro grupo, no.

Se incluyeron 762 sujetos, de los cuales 516 fueron asignados a tratamiento con olanzapina. El 67.5% de los pacientes completó el estudio. Los motivos más frecuentes de interrupción fueron la ausencia a las consultas programadas, la decisión del psiquiatra o el cambio del profesional tratante. La mayoría de los participantes eran mexicanos y alrededor de dos tercios, de sexo femenino.

De acuerdo con la evaluación inicial, el 67.5% y 31.9% de los pacientes presentaban un episodio maníaco o mixto, respectivamente. Además, el 50.5% tenía síntomas psicóticos, el 28.6% estaba internado y el 14.7% presentaba ciclado rápido. La evaluación del conjunto de participantes indicó que la sintomatología maníaca fue, en promedio, de gravedad moderada. Además, el nivel de sintomatología depresiva fue relativamente bajo y los puntajes de los componentes de salud física y mental del SF-12 indicaron gravedad moderada. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron un puntaje inicial significativamente superior en la MADRS y enfermedad de duración menor en forma significativa en comparación con el resto de los participantes. Este grupo también presentó una frecuencia significativamente superior de comorbilidades psiquiátricas, aunque la cantidad de sujetos internados tratados con olanzapina fue inferior de manera significativa en comparación con el resto de los pacientes.

La frecuencia de tratamiento con múltiples fármacos fue elevada. De hecho, sólo el 16.7% de los participantes recibía monoterapia al inicio del estudio. La combinación más frecuente involucró un anticonvulsivo y un antipsicótico. El 26.7%, 14.7% y 10.3% de los pacientes tratados con olanzapina recibieron tratamiento combinado con un anticonvulsivo, monoterapia o tratamiento combinado con litio, respectivamente. En cuanto a los sujetos que no recibieron olanzapina, las drogas prescritas con mayor frecuencia fueron los anticonvulsivos combinados con un antipsicótico típico (13%), un anticonvulsivo con un antipsicótico típico y litio (11.4%) y la combinación de un antipsicótico típico y litio (11%). Las drogas antipsicóticas empleadas con mayor frecuencia fueron haloperidol, levomepromazina, olanzapina y risperidona en dosis medias diarias de 15 mg, 25 mg, 10 mg y 3 mg, respectivamente. El tratamiento con anticonvulsivos se basó en la administración de 800 mg/día de ácido valproico, 2 mg/día de clonazepam y 600 mg/día de carbamazepina, en tanto que las dosis medias de fluoxetina y litio fueron de 20 y 900 mg/día, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto del porcentaje de pacientes que presentó remisión, de la probabilidad de alcanzar la remisión y del tiempo transcurrido hasta lograrla. Concretamente, el período medio transcurrido hasta la remisión del episodio maníaco en

los sujetos tratados con olanzapina o con otras drogas fue de 77 y 43 días, respectivamente. En cuanto a los episodios mixtos, el lapso promedio hasta la remisión fue de 94 y 60 días, en el mismo orden. De acuerdo con los resultados de un análisis de sensibilidad, cuando se tuvo en cuenta el cambio de medicación y la interrupción del tratamiento, la probabilidad de remisión fue significativamente superior en los pacientes que recibieron olanzapina. Ambos grupos presentaron baja frecuencia de hospitalización posterior a la remisión. Además, los sujetos tratados con olanzapina fueron internados luego de un período significativamente más prolongado ( $p < 0.0001$ ) y tuvieron una probabilidad significativamente más baja de internación ( $p < 0.001$ ) en comparación con los pacientes que no recibieron esta droga.

La cantidad de integrantes que tuvo una recaída de carácter maniaco fue inferior para el grupo tratado con olanzapina ( $p = 0.002$ ). Este grupo también presentó un lapso significativamente más prolongado hasta la recaída ( $p = 0.0004$ ) y una probabilidad sustancialmente más baja de recaer ( $p < 0.001$ ) en comparación con los pacientes que no recibieron esta droga. Este hallazgo se verificó al considerar las recaídas de carácter maniaco y las recaídas en general. No se hallaron diferencias entre ambos grupos respecto de la probabilidad de presentar recaídas depresivas o mixtas. Al tomarse en cuenta el cambio de medicación y la interrupción del tratamiento, el análisis de sensibilidad sugirió que la administración de olanzapina se asoció con una probabilidad significativamente menor de presentar un nuevo episodio depresivo. No se verificó el mismo resultado al considerar los episodios mixtos.

No se registraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto del porcentaje de pacientes que presentó eventos adversos relacionados con el tratamiento (93.6% y 91.6% en los grupos tratados con olanzapina y sin ella, respectivamente). Los cuadros más frecuentes fueron el aumento ponderal, el incremento del apetito y la somnolencia, eventos observados con una frecuencia superior entre los sujetos tratados con olanzapina, aunque el porcentaje de participantes que presentó aumento ponderal significativo al final del estudio fue similar en ambos grupos ( $> 7\%$  desde el inicio, del 34% y 31.7% en los grupos tratados con olanzapina y sin ella, respectivamente). En cambio, los pacientes que no recibieron olanzapina mostraron mayor frecuencia de rigidez muscular y mialgia. El 16.4% y 14.9% de los sujetos tratados con olanzapina o con otras drogas, en igual orden, presentaron agravamiento de la ideación suicida. Se produjeron 6 fallecimientos durante el estudio: 4 y 2 en los grupos tratados con olanzapina y sin ella, respectivamente. Ninguno de los fallecimientos correspondió a casos de suicidio. Por último, se observó una mejoría significativa de la calidad de vida en ambos grupos.

Los resultados obtenidos señalan que el nivel de tratamiento con múltiples fármacos entre los pacientes latinoamericanos con TBP I es elevado e involucra principalmente la administración de anticonvulsivos y antipsicóticos. El empleo o no de olanzapina no influyó particularmente sobre el tiempo transcurrido hasta la remisión en presencia de un episodio mixto o maniaco. No obstante, su administración se asoció con un lapso significativamente más prolongado hasta la aparición de recaídas maníacas o la necesidad de hospitalización luego de la remisión. La utilización de olanzapina también disminuyó la probabilidad de nuevos episodios maníacos y de internación.

De acuerdo con los hallazgos mencionados, la administración de olanzapina en caso de TBP I permite mantener la respuesta al tratamiento en mayor medida en comparación con el empleo de otros antipsicóticos. De todas formas, el nivel elevado de tratamiento con múltiples

fármacos observado entre los participantes impidió atribuir los resultados a la terapia con olanzapina en forma definitiva. Los resultados obtenidos coinciden con lo informado en un estudio controlado, aleatorizado y de comparación entre la administración de olanzapina, en combinación con litio o valproato, y la monoterapia con alguno de estos últimos. En ese trabajo, los pacientes que recibieron olanzapina presentaron un período significativamente más prolongado hasta la aparición de recaídas en comparación con los tratados con monoterapia.

El nivel elevado de tratamiento con múltiples fármacos registrado en los sujetos con TBP I de América latina también tiene lugar a nivel mundial. A propósito, en investigaciones realizadas en países europeos se informaron patrones de uso de anticonvulsivos y antipsicóticos similares a los observados en el presente estudio. No obstante, en trabajos efectuados en EE.UU. se observó mayor frecuencia de utilización de terapia combinada con litio y anticonvulsivos. Esto podría deberse a la aplicación de recomendaciones terapéuticas diferentes según la región considerada y a la evaluación de poblaciones con distintas características.

En coincidencia con los resultados de estudios previos, los participantes tratados con olanzapina presentaron frecuencia más elevada de somnolencia, aumento ponderal e incremento del apetito en comparación con aquellos que no recibieron la droga en estudio. Los datos disponibles sugieren que los pacientes de Latinoamérica presentan un incremento de peso significativamente mayor al recibir olanzapina en comparación con aquellos europeos y estadounidenses. Esto debe considerarse a la hora de asesorar y evaluar a los sujetos bipolares latinoamericanos tratados con olanzapina. Es necesario destacar que todos los participantes mostraron mejoría significativa de la calidad de vida, que podría vincularse con la mejoría sostenida del cuadro clínico.

El presente fue el primer estudio a gran escala y a largo plazo realizado en pacientes con TBP I en Latinoamérica. Sus resultados son relevantes porque reflejan los cuidados estándares que se brindan en esta región. Entre las limitaciones de este estudio, se destaca su diseño de observación. Dada la elevada frecuencia de empleo de múltiples fármacos, la aleatorización de los pacientes para recibir las diferentes drogas y la inclusión de un grupo control hubiese sido útil para atribuir los resultados a la administración de olanzapina en forma más concluyente. No se tuvieron en cuenta las diferencias entre los grupos al inicio de la investigación al comparar el tiempo transcurrido hasta la remisión, la internación y la recaída. Por lo tanto, cabe la posibilidad de que los resultados se vinculen con las diferentes características observadas en los distintos grupos.

La administración de olanzapina en los pacientes latinoamericanos que presentan TBP I es una opción eficaz con el fin de mantener los beneficios del tratamiento a largo plazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/114028](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/114028)

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

### 13 - El Temperamento Ciclotímico Debería Incluirse Dentro del Espectro Bipolar

Maina G, Salvi V, Rosso G, Bogetto F

*Journal of Affective Disorders* 121(3):199-203, Mar 2010

El temperamento da origen a los estados de ánimo, se encuentra determinado biológicamente y no se modifica durante la vida. De acuerdo con lo enunciado por Kraepelin, la aparición de cuadros maniaco-depresivos se vincula con un temperamento ciclotímico, hipertímico, irritable o depresivo que persiste entre los episodios libres de síntomas. Por este motivo, Kraepelin consideró que los temperamentos afectivos son la expresión atenuada de los cuadros de manía y depresión. En cambio, Schneider separaba los temperamentos de la enfermedad maniaco-depresiva.

Los temperamentos afectivos no se incluyen en los sistemas nosológicos actuales. De hecho, algunas características temperamentales son consideradas parte de los trastornos de la personalidad. No obstante, algunos investigadores reflataron el concepto de temperamento afectivo de Kraepelin al interpretarlo como una manifestación subclínica de los trastornos afectivos. De acuerdo con Akiskal y col., los episodios depresivos mayores que aparecen en presencia de un temperamento ciclotímico representan una forma suave de trastorno bipolar y deben ser tratados como tal.

La inclusión de los temperamentos afectivos dentro del espectro bipolar requiere considerar la edad de inicio y los antecedentes familiares de bipolaridad para distinguir entre los cuadros unipolares y bipolares. En estudios recientes se informó que la depresión unipolar que comienza a edades tempranas y se asocia con antecedentes familiares de bipolaridad y con una cantidad elevada de recurrencias tiene una probabilidad elevada de pertenecer al espectro bipolar. La presente investigación tuvo por objetivo evaluar la presencia de temperamentos afectivos en sujetos con trastorno depresivo mayor (TDM). También se valoró la asociación entre el temperamento ciclotímico, la edad de inicio y los antecedentes familiares de bipolaridad. Los autores propusieron que el TDM observado en pacientes con temperamento ciclotímico tiene un inicio temprano y se asocia con antecedentes familiares de bipolaridad.

Se incluyeron sujetos de 18 a 65 años que reunían los criterios para el diagnóstico de TDM incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR). Los trastornos del eje I se diagnosticaron mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I). La evaluación del temperamento de los participantes se llevó a cabo de acuerdo con los criterios de Akiskal y Mallya (1987). Los temperamentos considerados fueron el hipertímico, el depresivo, el ciclotímico y el irritable. Se aplicó la entrevista semiestructurada *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego* (TEMPS-I). Para confirmar la inclusión del temperamento ciclotímico en el espectro bipolar se consideró la edad de inicio y los antecedentes familiares de bipolaridad. Con dicho fin se entrevistó a los parientes cercanos de los pacientes.

Participaron 106 sujetos de los cuales 28 presentaban un episodio único de TDM y 78 padecían TDM recurrente. El 79.2% era de sexo femenino y la media de edad fue de 51.8 años. De acuerdo con los resultados de la TEMPS-I, el 25.5% de los pacientes presentaba un temperamento afectivo dominante. El temperamento más frecuente fue el ciclotímico, seguido por el depresivo, el hipertímico y el irritable. El 74.5% de los participantes no presentaron un temperamento afectivo dominante.

La edad de inicio de la depresión entre los pacientes con temperamento ciclotímico fue significativamente menor en

comparación con lo observado en caso de depresión pura. Asimismo, se verificó una asociación entre el temperamento ciclotímico y la frecuencia elevada de antecedentes familiares de bipolaridad. Al evaluar las características clínicas de ambos grupos se observó una vinculación entre el temperamento ciclotímico y la frecuencia elevada de hipersomnia retardada y depresión posparto. Además, los pacientes con temperamento ciclotímico presentaron una frecuencia elevada de trastornos de la personalidad del grupo B y trastorno límite de la personalidad.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el temperamento afectivo más frecuente en presencia de depresión mayor fue el ciclotímico. La información al respecto obtenida en otras investigaciones fue heterogénea, aunque existen características metodológicas que pueden explicar las diferencias. Por ejemplo, la selección de pacientes con cuadros unipolares podría relacionarse con una disminución de la prevalencia de temperamentos afectivos. Además, la versión de la TEMPS empleada en este estudio no incluyó la evaluación del temperamento ansioso.

Los hallazgos obtenidos coinciden con lo informado en trabajos anteriores respecto de la edad de inicio y los antecedentes familiares de bipolaridad entre los pacientes con temperamento ciclotímico. Concretamente, se halló que los sujetos con temperamento ciclotímico presentan una enfermedad de inicio más temprano y una mayor frecuencia de antecedentes familiares de bipolaridad en comparación con aquellos sin temperamento afectivo predominante.

Los pacientes depresivos con temperamento ciclotímico presentaron una frecuencia elevada de hipersomnia retardada y de depresión posparto. Dichas características son más frecuentes en sujetos con depresión bipolar que en aquellos con depresión unipolar y su asociación con el temperamento ciclotímico se vincularía con la naturaleza bipolar del cuadro. También se observó una asociación significativa entre el temperamento ciclotímico y el trastorno límite de la personalidad. En coincidencia, algunos autores sugieren que características clínicas como la labilidad y la inestabilidad afectiva extrema deben considerarse de índole bipolar. En coincidencia, en una investigación se informó una asociación entre la depresión bipolar y la labilidad afectiva, la activación y la ensoñación. Dichas características se asemejan a las observadas en pacientes con temperamento ciclotímico.

El inicio del trastorno a edades más tempranas en caso de bipolaridad también se informó en un estudio prospectivo realizado en niños y adolescentes. La presencia de temperamento ciclotímico-hipersensitivo se asoció con un riesgo elevado de hipomanía durante 2 años de seguimiento. Puede afirmarse que la evaluación del temperamento es de utilidad aun en pacientes jóvenes con depresión mayor. Entre las limitaciones del presente trabajo se destaca la ausencia de un grupo conformado por pacientes bipolares con depresión y el diseño retrospectivo que impidió evaluar con exactitud la edad de inicio.

Los autores concluyeron que el temperamento ciclotímico debería incluirse dentro del espectro bipolar. Según Akiskal y Pinto, los pacientes con episodios de depresión mayor y temperamento ciclotímico se denominan bipolares II y medio (BP II □). La ampliación del espectro bipolar es de utilidad debido a la efectividad de los estabilizadores del estado de ánimo para el tratamiento de los pacientes con depresión y características de bipolaridad. Son necesarios estudios adicionales para evaluar la respuesta de los sujetos con depresión mayor "unipolar" y temperamento ciclotímico a la terapéutica con estabilizadores del estado de ánimo.



# 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 proteína tau:	A) Induce desensibilización de los receptores muscarínicos. B) Interactúa con los receptores M1 y M3 con una afinidad superior que la acetilcolina. C) Persiste en el espacio extracelular durante un tiempo muy breve. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál de las siguientes drogas aumenta la probabilidad de alcanzar un nivel sintomático mínimo en caso de esquizofrenia?	A) Risperidona. B) Quetiapina. C) Haloperidol. D) Olanzapina.
3	Señale la opción correcta sobre la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a pacientes con enfermedad de Alzheimer:	A) Genera un deterioro cognitivo. B) Nunca debe combinarse con inhibidores de la colinesterasa. C) Puede ser beneficiosa desde el punto de vista cognitivo. D) No es útil.
4	Señale la opción correcta sobre la evaluación del síndrome metabólico en pacientes internados por depresión:	A) No es necesaria dicha evaluación. B) Se recomienda la evaluación en el momento de la internación. C) Se aconseja evaluar a los pacientes durante la remisión. D) B y C son correctas.
5	¿Cuál de los siguientes hallazgos puede vincularse con el trastorno por estrés postraumático (TEPT)?	A) Disminución del nivel de cortisol. B) Aumento del riesgo cardiovascular. C) Hiperactividad inmunológica. D) Todas son correctas.
6	¿Cuál de las siguientes estructuras se ve afectada por el consumo de marihuana?	A) Putamen. B) Tálamo. C) Circunvoluciones frontal superior y parahipocámpica. D) Todas son correctas.
7	Señale la opción correcta sobre la administración de duloxetina en pacientes ancianos:	A) No se recomienda. B) Se asocia con un perfil favorable de efectos cognitivos. C) Provoca desapego emocional. D) Ninguna es correcta.
8	¿Qué dosis de duloxetina es útil para prevenir recurrencias depresivas?	A) 50 mg/día. B) 300 mg/día. C) 60 mg/día. D) 6 mg/día.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Interactúa con los receptores M1 y M3 con una afinidad superior que la acetilcolina.	La proteína tau interactúa con los receptores M1 y M3 con una afinidad 10 veces superior en comparación con la acetilcolina, no induce desensibilización de los receptores muscarínicos hipocámpicos y persiste en el espacio extracelular durante un tiempo prolongado.	B
2	Olanzapina.	La monoterapia con olanzapina en caso de esquizofrenia se asoció con mayor probabilidad de alcanzar un nivel sintomático mínimo en comparación con la administración de clzapina, risperidona, quetiapina o haloperidol.	D
3	Puede ser beneficiosa desde el punto de vista cognitivo.	La administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con inhibidores de la colinesterasa que presentan depresión puede ser beneficiosa desde el punto de vista cognitivo.	C
4	B y C son correctas.	Los pacientes con depresión que requieren internación deben ser evaluados para detectar la presencia de síndrome metabólico. También se aconseja efectuar una nueva evaluación durante la remisión del cuadro depresivo entre los sujetos que no presentaron el síndrome en el momento de la hospitalización.	D
5	Todas son correctas.	La disminución del nivel de cortisol en caso de TEPT resulta en una hiperactividad inmunológica que puede generar un estado proinflamatorio crónico de bajo grado. Dicho estado favorece los procesos ateroscleróticos y aumenta el riesgo cardiovascular.	D
6	Todas son correctas.	El consumo de marihuana afecta el procesamiento de estructuras relacionadas con el sistema de recompensa como el núcleo caudado, el tálamo, las circunvoluciones frontales superior e inferior y parahipocámpica. Dichas regiones también se encuentran involucradas en el control motor y los aspectos cognitivos de la conducta.	D
7	Se asocia con un perfil favorable de efectos cognitivos.	El perfil favorable de efectos cognitivos de la duloxetina es un indicador de tolerabilidad adecuada en la población anciana, esto es importante dado que la administración de otros antidepressivos se asoció con síntomas cognitivos y desapego emocional.	B
8	60 mg/día.	La administración de 60 mg/día de duloxetina es significativamente superior en comparación con placebo para prevenir las recurrencias en pacientes con depresión mayor.	C