

**Volumen 12, Número 2, Agosto 2009**

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 1

**Artículos distinguidos**

**A - Antipsicóticos de Segunda Generación para el Tratamiento de los Trastornos Bipolares, dos Años Después: «La Canción Sigue Siendo la Misma»**  
Salvatore Gentile, SIIC..... 2

**Informes seleccionados**

**Reseñas seleccionadas**

**1 - ¿Es Clínicamente Relevante la Eficacia de los Antidepresivos? Comentario Crítico sobre los Resultados del Metanálisis de 2008 de Kirsch y col.**  
Möller H  
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 258(8):451-455, Dic 2008..... 8

**2 - Asociación entre el Consumo de Magnesio y la Presencia de Depresión y Ansiedad en Adultos Residentes en la Comunidad: Hordaland Health Study**  
Jacka F, Overland S, Mykletun A y col.  
Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 43(1):45-52, Ene 2009..... 9

**3 - Aplicación de los Hallazgos de Estudios Controlados Aleatorizados a la Práctica Clínica: Comparación entre la Olanzapina y el Valproato en el Estudio EMBLEM**  
Novick D, Gonzalez-Pinto A, Tohen M y col.  
Pharmacopsychiatry 42(4):145-152, Jul 2009..... 11

**4 - Efecto del Aripiprazol sobre la Anhedonia Informada por Pacientes Bipolares Depresivos**  
Mazza M, Squillaciotti M, Bria P y colaboradores  
Psychiatry Research 165(1-2):193-196, Ene 2009..... 13

**5 - Seguridad y Tolerabilidad de la Administración de Atomoxetina Durante 3 a 4 años en Niños y Adolescentes con TDAH**  
Donnelly C, Bangs M, Spencer T y col.  
Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 48(2):176-185, Feb 2009..... 14

**6 - Evaluación de la Remisión en Estudios Clínicos sobre el Trastorno Depresivo Mayor y el Trastorno de Ansiedad Generalizada Mediante la Escala de Discapacidad de Sheehan**  
Sheehan D, Hammett-Sheehan K, Prakash A y col.  
49th Annual NCDEU Meeting, Hollywood, Florida Jul 2009..... 15

**7 - Eficacia de los Antipsicóticos de Segunda Generación en un Episodio Agudo de Esquizofrenia**  
Hatta K, Sato K, Sawa Y y col.  
Schizophrenia Research 113(1):49-55, Ago 2009..... 16

**Novedades seleccionadas**

**8 - Utilidad Diagnóstica del la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único en Caso de Demencia**  
O'Brien J, McKeith I, Reininger C y col.  
British Journal of Psychiatry 194(1):34-39, Ene 2009..... 18

**9 - La Anorexia Nerviosa se Asocia con un Aumento Significativo de la Mortalidad**  
Papadopoulos F, Ekblom A, Brandt L, Ekselius L  
British Journal of Psychiatry 194(1):10-17, Ene 2009..... 19

**10 - La Ausencia de Respuesta Temprana al Tratamiento Antidepresivo Predice la Falta de Remisión Sostenida**  
Katz M, Meyers A, Houston J y col.  
47th Annual NCDEU Meeting, Boca Raton, EE.UU. Jun 2007..... 20

**11 - El Riesgo de Muerte Infantil Aumenta entre los Hijos de Padres o Madres con Esquizofrenia**  
Nilsson E, Hultman C, Lichtenstein P y col.  
British Journal of Psychiatry 193(4):311-315, Oct 2008..... 21

Más novedades..... 24

Contacto Directo..... 29

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

**Conexiones Temáticas**

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

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	2, 11, 13, 14
Bioética	A
Diagnóstico por Imágenes	8
Educación Médica	1
Epidemiología	2, 6, 9
Farmacología	A, 1, 3-5, 7, 10
Medicina Familiar	2, 11, 13, 14
Medicina Farmacéutica	A, 1, 3-5, 7, 10, 12
Medicina Interna	8, 13, 14
Neurología	8
Nutrición	2, 9
Obstetricia y Ginecología	11
Pediatría	11
Salud Pública	2
Toxicología	13





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

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

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

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

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

Elías Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Ramón Cacabelos, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, Helena Calil, José Eduardo Carreño Rendueles, Leonardo Casais Martínez, José Catri, Salvador Cervera Enguix, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Eduardo Cuenca Fernández, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrner, 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 Psychiatrica 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  
Austrian and New Zealand Journal of Psychiatry  
British Journal of Psychiatry  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Psychiatry  
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Neuropharmacology  
Clinical Psychology  
Clinical Psychology: Science and Practice  
Current Opinion in Neurobiology  
Current Opinion in Psychiatry  
Depression and Anxiety  
Drugs  
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience  
European Neuropsychopharmacology  
General Hospital Psychiatry  
German Journal of Psychiatry  
International Clinical Psychopharmacology  
International Journal of Psychoanalysis  
International Psychogeriatrics  
Jornal Brasileiro de Psiquiatria  
Journal of Anxiety Disorders  
Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Clinical Psychiatry  
Journal of Clinical Psychopharmacology  
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology  
Journal of Internal Medicine  
Journal of Nervous and Mental Disease  
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

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

## Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relacionen 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 - Antipsicóticos de Segunda Generación para el Tratamiento de los Trastornos Bipolares, dos Años Después: «La Canción Sigue Siendo la Misma»



Salvatore Gentile, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Head, Mental Health Center N 4. Psychiatry, Neurology. Salerno, Italia

**Otro trabajo de su autoría:** Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review, Schizophrenia Bulletin - in press

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat053/09610000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/09610000a.htm)



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

#### Abstract

Despite the growing enthusiasm for the effective use of second-generation antipsychotics (SGAs) in bipolar patients, a systematic review article published in 2007 raised several concerns about the effectiveness of such medications both for treating acute mood episodes and/or for preventing mood changes. Hence, the necessity exists to verify if, during the last two years, there have been new studies which could fully validate the inclusion of SGAs among the first-line pharmacological options for treating bipolar disorder. Unfortunately, however, the most recent studies were quantitatively and qualitatively inadequate to attenuate doubts about the safe and effective use of SGAs in such patients. For this reason, until now SGAs should be considered as fourth-line agents in all various phases characterizing the fluctuating course of the disorder. Indeed, the use of such medications should be taken into consideration only in the case of failure of therapy with classic mood stabilizing, anticonvulsant, antidepressant agents, and/or first-generation antipsychotics (FGAs). Nonetheless, if clinicians deem it indispensable to treat these patients with SGA-therapy, olanzapine should still be preferred despite its safety limitations, because the drug continues to show the highest number of well-designed studies with reassuring efficacy findings.

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat053/09610000i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/09610000i.htm)

#### Introducción

Hace algunos años que la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. aprobó a los antipsicóticos de segunda generación (ASG) para su uso en el trastorno bipolar. Sin embargo, hasta ahora, el aripiprazol y la olanzapina son los únicos ASG indicados tanto para el tratamiento a corto plazo de los episodios agudos mixtos o maníacos asociados al trastorno bipolar I y para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad.<sup>1,2</sup> La quetiapina sólo ha sido aprobada para el tratamiento de episodios agudos mixtos, maníacos y

#### Resumen

A pesar del entusiasmo creciente por el uso de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) en pacientes bipolares, una revisión sistemática publicada en 2007 generó varias dudas sobre la efectividad de estos medicamentos, tanto para el tratamiento de episodios agudos como para la prevención de los cambios del estado de ánimo. Existe, por lo tanto, la necesidad de verificar si durante los dos últimos años se han realizado nuevos estudios que validen la inclusión de los ASG entre las opciones farmacológicas de primera línea para el tratamiento del trastorno bipolar. Sin embargo, desafortunadamente, los estudios más recientes resultaron inadecuados cualitativa y cuantitativamente para amoniar las dudas sobre la seguridad y eficacia de los ASG en esos pacientes. Por esta razón, en la actualidad, los ASG deberían considerarse agentes de cuarta línea en todas las diferentes fases que caracterizan el curso fluctuante de este trastorno. De hecho, el uso de estos fármacos debería sólo considerarse en el caso de que los estabilizadores del estado de ánimo, los anticonvulsivos, los antidepressivos o los antipsicóticos de primera generación (APG) fallaran. Si a pesar de ello los clínicos insisten que es indispensable el tratamiento de estos pacientes con ASG, se debería preferir a la olanzapina, a pesar de sus limitaciones en cuanto a seguridad, porque esta droga presenta el mayor número de estudios bien diseñados con resultados tranquilizadores en cuanto a su eficacia.

depresivos mayores,<sup>3</sup> mientras que la risperidona y la ziprasidona son meramente indicados para el tratamiento de los episodios agudos maníacos/mixtos asociados al trastorno bipolar I.

Estas nuevas indicaciones han llevado a los profesionales tratantes a aumentar progresivamente el uso de ASG en esta condición clínica. De hecho, en 2003, aproximadamente el 10% de los sujetos bipolares recibieron prescripciones para ASG,<sup>4</sup> pero dos años después este porcentaje se ha quintuplicado.<sup>5</sup> La frecuencia de prescripciones para ASG también ha aumentado en los niños; en EE.UU., la proporción de pacientes jóvenes que reciben esta medicación se ha incrementado del 8.6 por 1 000 en 1995-1996 al 39.4 por 1 000 en 2001-2002.<sup>6</sup> Es de hacer notar que los incrementos en esta población han sido más pronunciados en

**Patrocinio:** El Dr. Gentile ha recibido honorarios como conferencista/consultor de Boehringer Ingelheim y Eli Lilly Italia SpA. Durante los últimos cinco años, también recibió fondos para viajes de Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck y Novartis. No ha recibido apoyo financiero para este estudio.

el uso en indicaciones no estudiadas que para las aprobadas.<sup>6</sup> A pesar del creciente entusiasmo con el uso de los ASG en este trastorno específico, hace varios meses una revisión completa y sistemática (actualizada a enero de 2007) presentó diversas dudas sobre la utilización de estos fármacos tanto para el tratamiento los episodios de cambios en el estado de ánimo agudos como para su prevención.<sup>7</sup> En ese momento, la eficacia de los ASG para el tratamiento de los cambios de estado de ánimo, parecía ser, en cierta medida, desalentadora, por las siguientes razones:

#### Aspectos metodológicos

A pesar de la creciente conciencia sobre el impacto potencial de conflictos de intereses de tipo financieros en la investigación biomédica,<sup>8,9</sup> hasta 2007 la amplia mayoría de los estudios publicados centrados en la eficacia de los ASG para el tratamiento de los trastornos bipolares estaba patrocinada o financiada por empresas farmacéuticas. Además, el número de pacientes reclutados en investigaciones de corto plazo era relativamente bajo, como también la cantidad global de ensayos a largo plazo disponibles. Por otra parte, muchos estudios utilizaron la estrategia de la última observación considerada [last observation carried forward (LOCF)] para contabilizar los abandonos. Esta metodología puede llevar a una sobrestimación de la seguridad y de la tolerancia de la droga, dado que permite incluir en el análisis estadístico pacientes que interrumpen tempranamente su participación en las investigaciones y por lo tanto son menos proclives a presentar eventos adversos que aquellos que completan el estudio.<sup>7</sup>

#### Aspectos clínicos

*Uso de ASG como agentes antimaniacos:* La información sobre la eficacia de estos agentes en la manía aguda era cuantitativamente robusta sólo para la olanzapina. Sin embargo, la olanzapina no mostró ventajas evidentes en términos de aceptación del tratamiento y en algunos aspectos de seguridad, comparada con los antipsicóticos de primera generación o los estabilizadores del estado de ánimo clásicos.<sup>10</sup> En los pacientes con episodios de manía aguda tratados con olanzapina se informó mayor riesgo de sedación, incremento de peso y aumento en las concentraciones séricas de prolactina, glucosa, colesterol y triglicéridos. La risperidona fue comparable en eficacia, pero no resultó superior, al haloperidol.<sup>11</sup> También el número total de pacientes investigados en los estudios con risperidona fue significativamente menor que el de los tratados con olanzapina. Además, el perfil de seguridad de la risperidona parece ser sustancialmente análogo al de la olanzapina, con la importante excepción de presentar una mayor tendencia a inducir reacciones extrapiramidales.<sup>12</sup> Los pocos estudios disponibles sobre el uso de otros ASG en la manía aguda estaban perjudicados por diversos y graves sesgos metodológicos.

No hay estudios clínicos comparativos disponibles sobre la eficacia de los ASG individuales en la manía: por lo tanto resulta difícil señalar cuál es la opción más efectiva en este grave trastorno psiquiátrico.

*Uso de ASG en la depresión bipolar:* Hasta enero de 2007, sólo había cinco estudios publicados a doble ciego, controlados, aleatorizados, que evaluaron la eficacia de los ASG en el tratamiento de la depresión bipolar. Dos estudios compararon quetiapina con placebo, pero ambos se caracterizaron por ser de muy breve duración. El único

**Tabla 1.** Aripiprazol. Sombras y luces en su uso en trastorno bipolar de acuerdo a los estudios de los dos últimos años.

Sombras	Solamente hay 6 estudios disponibles (2 fueron análisis <i>post-hoc</i> )
	No hay estudios disponibles en episodios maníacos
	Bajo número de pacientes (en total, N = 10) que completaron estudios a largo plazo
	No hay disponibles comparaciones directas con otros ASG
	No hay disponibles comparaciones directas con litio y/o valproato
	No es más efectivo que el placebo en la depresión bipolar
	Es tan efectivo como el lorazepam a bajas dosis para el tratamiento de fases agudas maníacas moderadamente graves
	Hay inquietudes sobre su seguridad neurológica y metabólica
Luces	Ninguna

**Tabla 2.** Olanzapina. Sombras y luces en su uso en trastorno bipolar de acuerdo a los estudios de los dos últimos años.

Sombras	No hay estudios disponibles en episodios de manía grave
	En los estudios comparativos con litio, cerca de ¼ de los pacientes tratados con litio mostraban niveles séricos de la droga por debajo de lo esperado
	No hay disponibles comparaciones directas con otros ASG
	Tan efectiva como el haloperidol en episodios de manía
	La asociación olanzapina-carbamazepina no mostró una eficacia superior a carbamazepina sola en episodios de manía
	La asociación olanzapina-litio no mostró mayor eficacia que la asociación valproato-litio ni la de lamotrigina-litio en la prevención de episodios de cambios de humor
	Preocupación por su seguridad metabólica
Luces	Hay estudios independientes disponibles
	Hay comparaciones directas con litio y/o valproato
	Más efectiva que el litio (y tan efectiva como el valproato) en episodios de manía

estudio disponible sobre la monoterapia con olanzapina no brindó información comparativa con ninguna droga activa.

*Uso de ASG como estabilizadores del estado de ánimo:* Hasta 2007, con la excepción de la olanzapina, no había estudios que compararan los ASG con litio o anticonvulsivos como terapia de mantenimiento del trastorno bipolar. Tanto las tasas como los tiempos de rehospitalización entre pacientes tratados con monoterapia de estabilizadores del estado de ánimo clásicos o con combinaciones de antipsicóticos de primera y segunda generación y estabilizadores del estado de ánimo clásicos no mostraron diferencias significativas durante el primer año de tratamiento.<sup>13</sup>

#### Objetivo

A la luz de estas premisas, el objetivo de este artículo es evaluar si, durante los últimos dos años, nuevos estudios pudieron superar los sesgos especificados anteriormente y de esa manera establecer definitivamente la inclusión o la

exclusión de los ASG entre las herramientas de primera línea para tratar el trastorno bipolar.

### Métodos

Se identificaron todos los trabajos publicados en inglés sobre el uso de ASG en el tratamiento de pacientes bipolares, que fueron encontrados mediante una extensa búsqueda en Medline de artículos indizados entre febrero de 2007 y enero de 2009 mediante las palabras clave: neurolépticos, antipsicóticos atípicos/segunda generación, risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, trastorno afectivo/bipolar, manía, depresión, efectividad, seguridad, eficacia y tasa de interrupción. Todos los estudios que evaluaron la efectividad de los antipsicóticos atípicos fueron incluidos en este artículo, independientemente de la metodología utilizada. Se identificaron y revisaron en total 18 investigaciones.

### Resultados

#### Luces y sombras de los estudios clínicos recientes con aripiprazol

Un ensayo multicéntrico de 26 semanas<sup>14</sup> comparó la eficacia del aripiprazol con placebo para postergar el tiempo de recaídas de los episodios; este estudio fue continuado mediante una extensión que llegó a 100 semanas.<sup>15</sup> La información sobre la fase extendida (que permitió la participación directa de empleados de Bristol-Myers Squibb Co.) destacó que el tiempo para la recaída maníaca –pero no la recaída depresiva– era significativamente más prolongado para el grupo aripiprazol que para el grupo placebo. Sin embargo, el número de pacientes tratados con aripiprazol que completaron el estudio fue muy pequeña ( $n = 7$ ), por lo que estos resultados deben ser tomados con gran precaución. El pequeño número que concluyó podría también explicar otros resultados inesperados y sorprendidos, como el hallazgo de que el grupo placebo podría mostrar un aumento significativo de los niveles de prolactina comparado con el grupo aripiprazol. Inclusive, y a pesar de que se había afirmado que la droga podía estar libre de eventos adversos metabólicos,<sup>16</sup> la proporción de pacientes del grupo aripiprazol que presentaron un aumento de peso relevante

( $\geq 7\%$  del peso basal) fue de 16/60; los eventos adversos también fueron observados en los que interrumpieron el estudio de manera prematura. Los autores informaron una alta tasa de interrupción del tratamiento por retiro del consentimiento (21%), y sería interesante conocer por qué estos pacientes retiraron su consentimiento. Los resultados de un análisis *post hoc*<sup>17</sup> (financiado por Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) llevado a cabo en una subpoblación específica que fuera reclutada en el estudio previo<sup>15</sup> (aquellos diagnosticados con formas de trastorno bipolar I de ciclos rápidos) carecían de relevancia clínica, dado que fue completado por sólo 3 pacientes.

Un segundo análisis *post hoc*<sup>18</sup> reunió información de dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, con dosis flexible, de tres semanas de duración,<sup>19,20</sup> y que no incluían formas graves de la enfermedad han sido comentados anteriormente. A la luz de este sesgo potencial, la eficacia de la droga en pacientes con trastorno bipolar I que experimentan episodios maníacos o mixtos requiere urgentemente nuevas confirmaciones.

**Tabla 3.** Quetiapina. Sombras y luces en su uso en trastorno bipolar de acuerdo a los estudios de los dos últimos años.

Sombras	Sólo 3 estudios disponibles (2 eran análisis <i>post-hoc</i> )
	No hay disponibles comparaciones directas con otros ASG
	No resultó más efectiva que el placebo en el mejoramiento de la calidad de vida en depresión bipolar II
	No es más efectiva que el valproato para reducir el número de días transcurridos durante la fase maníaca aguda
Luces	Hay disponibles comparaciones directas con litio
	Más efectiva que el placebo en el mejoramiento de la calidad de vidas en depresión bipolar I

**Tabla 4.** Risperidona. Sombras y luces en su uso en trastorno bipolar de acuerdo a los estudios de los dos últimos años.

Sombras	Sólo 2 estudios disponibles
	Las drogas comparativas fueron administradas en dosis diarias bajas
	El único estudio a largo plazo fue una investigación abierta
	No tiene comparaciones directas con valproato ni con litio
	No es más efectiva que el placebo en mejorar los síntomas de ansiedad en pacientes bipolares estables con crisis de angustia o trastorno de ansiedad generalizada como comorbilidad
Luces	Ninguna

**Tabla 5.** Ziprasidona. Sombras y luces en su uso en trastorno bipolar de acuerdo a los estudios de los dos últimos años.

Sombras	Efectiva sólo en altas dosis para el tratamiento de formas resistentes de trastorno bipolar I (200-480 mg/día)
Luces	Ninguna

**Tabla 6.** Costo aproximados por persona de regímenes de tratamiento de varios estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos. Diciembre 2008.

Medicamento y dosis	Costo diario \$	Costo diario •	Costo anual \$	Costo anual •
Carbolithium 1 200 mg	0.76	0.26	277	97
Depakin 1 000 mg	1.03	0.7	377	254
Tegretol 800 mg	1.1	0.43	401	1 57
Lamictal 200 mg	3.55	1.86	1 296	681
Haldol 5 mg	0.65	0.16	237	59
Abilify 30 mg	24.5	10.0	8 965	3 663
Geodon 80 mg	8.8	7.9	3 226	2 883
Risperdal 6 mg	19.0	2.58	6927	942
Risperdal Consta 37.5 mg	30.4	13.5	10 944	4 875
Seroquel 900 mg	29.3	8.97	10 695	3 274
Zyprexa 15 mg	21.0	7.52	7 633	2 744

Para investigar la eficacia y la seguridad del aripiprazol intramuscular (IM) en el tratamiento de la agitación aguda en pacientes con trastorno bipolar I que experimentaban episodios maníacos o mixtos, se distribuyeron al azar 309 pacientes que recibieron a doble ciego aripiprazol 9.75 o 15 mg IM, lorazepam 2 mg o placebo.<sup>21</sup> El aripiprazol fue tan efectivo como el lorazepam (y ambos tratamientos

produjeron mejorías significativas comparados con placebo) en el tratamiento de agitación aguda. Aun más, a pesar de que los autores sostenían que en dosis de 9.75 mg era menos probable que el aripiprazol indujera sobresedación que el lorazepam, no se brindó ninguna información sobre la significación estadística de esta diferencia. Debe hacerse notar que este estudio (que permitió la participación activa de empleados de Bristol-Myers Squibb Co. y Otsuka Dev. and Commercialization Inc.) fue realizado en una población de pacientes que voluntariamente se hospitalizaron; por lo que sus niveles de agitación no eran particularmente pronunciados.

En un estudio de 12 semanas se comparó la eficacia de la formulación oral de aripiprazol (dosis media diaria: 22.2 mg) como agente antimaníaco con haloperidol y con placebo.<sup>22</sup> La investigación excluyó a los pacientes con formas graves de manía (como aquellos con síntomas maníacos que no respondieron a los tratamientos anteriores) y, por razones desconocidas, también a aquellos que presentaban su primer episodio. No se observaron diferencias claras entre los grupos aripiprazol y haloperidol. Sin embargo, se informó una mayor frecuencia de eventos adversos graves (caracterizados por empeoramiento de los síntomas psiquiátricos) en el grupo aripiprazol que en el grupo haloperidol (11.4% vs. 8.4%).

Cuando los estudios de aripiprazol fueron diseñados con una metodología mejor (es decir que incluían un número relativamente mayor de pacientes) la droga no resultó más efectiva que el placebo para el tratamiento de fases específicas del trastorno bipolar, como la depresión bipolar.<sup>23</sup> Este estudio destacó el riesgo de eventos adversos extrapiramidales graves (en especial acatisia), mientras que el riesgo de aumento de peso yatrogénico no fue confirmado.

#### **Luces y sombras de los estudios clínicos recientes con olanzapina**

Seis estudios (uno fue un análisis *post hoc*) involucraron el uso de olanzapina en el trastorno bipolar durante los últimos dos años. Cuatro de ellos fueron patrocinados, de diferentes modos, por Eli Lilly & Co., uno era independiente y dos no brindaron información sobre potenciales conflictos de interés. En pacientes maníacos agudos la olanzapina demostró tener un eficacia superior al litio, pero también a inducir eventos adversos (EA).<sup>24</sup> Sin embargo, en este estudio aleatorizado a doble ciego no hubo un grupo placebo. Debe señalarse, por otra parte, que entre los pacientes tratados con litio la proporción de sujetos con niveles de litio por debajo de lo deseado fue del 26%.

En otro estudio a doble ciego de 12 semanas de duración, que comparó olanzapina con divalproex en el tratamiento de manía leve a moderada se incluyó un grupo con placebo.<sup>25</sup> A las tres semanas, la olanzapina era estadísticamente superior al placebo pero no al divalproex, mientras que la olanzapina se mostró significativamente más eficaz que el divalproex a las 12 semanas. La mayor limitación de este estudio fue la exclusión de pacientes diagnosticados con formas graves de manía; además, los pacientes tratados con olanzapina presentaron aumento de peso significativamente mayor, al igual que de los niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y prolactina, en relación con los pacientes tratados con divalproex.

En dos comparaciones directas con haloperidol (uno fue un análisis *post hoc* de pacientes latinoamericanos), la olanzapina mostró una eficacia superior al haloperidol solamente en la inducción del sueño; de hecho, no se

encontraron diferencias entre las dos medicaciones en cuanto a la eficacia general.<sup>26,27</sup> Debe destacarse que la dosis menor de haloperidol considerada efectiva fue relativamente baja (3 mg/día).

Tres estudios investigaron la eficacia de la olanzapina como adyuvante, tanto en pacientes maníacos agudos como en remisión. Para evaluar la eficacia y seguridad de la olanzapina con carbamazepina *versus* carbamazepina sola en episodios maníacos bipolares y mixtos agudos, Tohen y col. diseñaron un estudio aleatorizado a doble ciego de 6 semanas de duración; el tratamiento combinado no resultó más efectivo que la carbamazepina sola para reducir los síntomas relacionados con la manía aguda.

Además, los pacientes con el tratamiento combinado mostraron un aumento significativo en el peso corporal y en los niveles séricos de triglicéridos.<sup>28</sup> En dos estudios en los que se compararon dos combinaciones diferentes de tratamiento (olanzapina más litio *versus* lamotrigina más litio y olanzapina más litio *versus* valproato más litio) la combinación que incluía olanzapina no mostró ventajas claras sobre los grupos control.<sup>29,30</sup>

#### **Luces y sombras de los estudios clínicos recientes con quetiapina**

Durante los últimos dos años sólo se han publicado tres trabajos sobre quetiapina. El primero fue una investigación a doble ciego, controlada con litio, que involucraba una población perteneciente a una etnia específica con diagnóstico de manía aguda bipolar.<sup>31</sup> Los resultados de este estudio, patrocinado por AstraZeneca Pharmaceuticals y que incluía a empleados de la compañía como autores, sugieren que más pacientes tratados con quetiapina podrían obtener mejoría clínica que los tratados con litio. Como sucede con casi todos los estudios patrocinados por la industria de quetiapina en trastorno bipolar,<sup>7</sup> los pacientes eran excluidos si los investigadores conocían la falta de respuesta previa a esta medicación. Una proporción relativamente baja de pacientes tratados con quetiapina no completaron la investigación (5.2%), pero debe destacarse que estos pacientes estuvieron hospitalizados durante las 2/4 semanas de la duración del estudio. Además la concentración sérica más baja permitida de litio fue 0.6%, mientras que recientemente se ha demostrado que niveles más altos pueden beneficiar a pacientes en los que predominan los síntomas maníacos.<sup>32</sup> Un segundo estudio abierto (que también incluyó empleados de AstraZeneca Pharmaceuticals entre los autores) fue diseñado para examinar la eficacia a largo plazo de la monoterapia con quetiapina o valproato sódico en pacientes con trastorno bipolar de ciclos rápidos.<sup>33</sup> La quetiapina fue más efectiva que el valproato solamente en reducir el número de días de la fase depresiva pero no de la manía. Además, la quetiapina estuvo asociada a una mayor incidencia de eventos adversos (hipotensión ortostática, sedación y aumento de peso). El tercer estudio<sup>34</sup> fue un análisis *post hoc* basado en un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (patrocinado por AstraZeneca) que evaluó la eficacia de la droga en pacientes ambulatorios con depresión bipolar I o II.<sup>35</sup> Este análisis sugería que la quetiapina, en dosis diaria de 300 mg o de 600 mg, era significativamente más efectiva que el placebo para mejorar la calidad de vida, pero solamente en pacientes con depresión bipolar asociada con trastorno bipolar I; este efecto no fue observado en la subpoblación de pacientes diagnosticados con depresión bipolar II. Además, existen

varias dificultades metodológicas (extensamente estudiadas en otro artículo<sup>36</sup>) cuando se investigan cambios en la calidad de vida en pacientes con enfermedades mentales que reciben tratamiento antipsicótico.

En contraste, otro análisis *post hoc* patrocinado por AstraZeneca (como es habitual, con pacientes reclutados en estudios de trastorno bipolar I y II) sugería que la quetiapina era superior al placebo en el mejoramiento de los síntomas debidos a estados depresivos asociados a trastorno bipolar I y II.<sup>37</sup>

#### **Luces y sombras de los estudios clínicos recientes con risperidona**

Durante los últimos 23 meses se publicaron tres estudios sobre el uso de risperidona en pacientes bipolares. El objetivo primario del primer estudio, diseñado a doble ciego, fue comparar los efectos del inicio del tratamiento con risperidona y quetiapina en las funciones cognitivas en sujetos con formas estables de este trastorno.<sup>38</sup> Ambas drogas fueron usadas en dosis relativamente bajas. El estudio, costado por Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, sugería que la iniciación del tratamiento con risperidona estaba asociada con menos efectos adversos cognitivos inmediatos y una menor intensidad en la somnolencia, en comparación con la quetiapina, pero no se brindó información sobre la eficacia general de ambos antipsicóticos.

En el segundo estudio, la monoterapia con risperidona, en dosis de 0.5-4 mg/día durante 8 semanas de tratamiento, no fue más efectiva que el placebo para reducir los síntomas de ansiedad en pacientes bipolares estables con crisis de angustia o trastorno de ansiedad generalizada como procesos concomitantes.<sup>39</sup>

El tercer estudio estuvo centrado en la comparación de la continuidad del tratamiento estándar (estabilizadores del estado de ánimo más medicación antipsicótica oral) con el cambio a risperidona inyectable de larga acción.<sup>40</sup> El trabajo no presentó información relevante, como el tipo y las dosis utilizadas de los estabilizadores del estado de ánimo. Los pacientes que se mantuvieron en el grupo control y continuaron con la medicación oral antipsicótica recibieron muy bajas dosis de la droga (las dosis medias de quetiapina, olanzapina y risperidona fueron, respectivamente: 352.3 ± 309.5, 8 ± 6.5, y 1.4 ± 0.5 mg). La principal conclusión de este estudio fue la falta de beneficios significativos de la risperidona inyectable de larga duración comparada con la continuación de antipsicóticos orales.

#### **Luces y sombras de los estudios clínicos recientes con ziprasidona**

Durante los últimos dos años sólo se ha hecho disponible un pequeño estudio de casos diagnosticados como trastorno bipolar resistente al tratamiento en los que se usó ziprasidona.<sup>41</sup> El hallazgo más relevante de este estudio fue que las altas dosis de esta droga (hasta 480 mg/día) pueden ser efectivas y bien toleradas en pacientes que no han respondido a tratamientos convencionales.

#### **Discusión**

Diversos investigadores continúan señalando el papel de los ASG en el tratamiento de las diferentes condiciones clínicas que caracterizan el trastorno bipolar.

Como tratamiento para la fase maníaca aguda, recientemente se ha manifestado que existen «pruebas sólidas» que apoyan el uso de risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.<sup>42</sup> Desafortunadamente,

la información del artículo previo<sup>7</sup> y la de éste no parecen justificar dicha opinión. De hecho, nada se ha aclarado acerca de la eficacia del aripiprazol, la risperidona y la ziprasidona, tanto por vía oral o, cuando está disponible, por vía intramuscular. En general, drogas más baratas (Tabla 6), como lorazepam, haloperidol o litio, en algunos casos también caracterizadas por una mejor tolerancia, pueden ser útiles en pacientes bipolares durante sus fases maníacas agudas. Podría interpretarse que dos estudios (que demostraron que la olanzapina y la quetiapina podrían ser superiores al litio para mejorar los síntomas relacionados con la manía) avalan la eficacia de ambas drogas como agentes antimaniacos. Sin embargo, en ambas investigaciones se permitieron niveles séricos mínimos de litio de 0.6 mEq/l o menores, aunque se ha demostrado de manera concluyente que se requieren niveles séricos de litio superiores a 0.6-0.75 mEq/l para que los pacientes con predominio de síntomas maníacos se beneficien.<sup>36</sup>

Con respecto a la depresión bipolar, la afirmación (fundada en dos estudios a doble ciego controlados con placebo, de corto plazo) de que la monoterapia con quetiapina debería ser considerada como una opción de primera línea para el tratamiento agudo de la depresión bipolar ha tenido un fuerte impacto.<sup>43</sup> Las variadas y graves limitaciones de esos estudios ya han sido señaladas;<sup>7</sup> durante los últimos dos años se ha conocido incluso sólo un estudio *post hoc* sobre el uso de quetiapina en esta fase específica del trastorno bipolar. Este análisis (que provee resultados contradictorios entre la depresión bipolar I y II) investigó un aspecto marginal de la totalidad de la estrategia farmacológica, como es el mejoramiento en la calidad de vida. Además, hasta ahora sólo un pequeño número de estudios aleatorizados a doble ciego, controlados con placebo (todos patrocinados por los fabricantes y analizados en otro artículo<sup>7</sup>) sugieren la eficacia de la olanzapina, sola o combinada con fluoxetina, en el tratamiento de la depresión bipolar.<sup>44,45</sup> Ninguno de los tratamientos incrementó el riesgo de presentar síntomas maníacos. El perfil de eventos adversos de la monoterapia con olanzapina resultó similar al encontrado en informes anteriores (que también incluían un aumento significativo de peso y en los niveles séricos de glucosa<sup>46</sup>), mientras que el perfil de seguridad de la combinación de olanzapina-fluoxetina fue similar al de la olanzapina sola, excepto por una mayor tasa de reacciones adversas gastrointestinales (como se esperaba). A la luz de estas consideraciones, el valproato, el litio y la combinación de litio con imipramina son potencialmente costo-efectivos y deben ser considerados como el tratamiento de referencia para los pacientes bipolares en fase depresiva.<sup>47</sup>

Para el tratamiento preventivo, la información revisada demuestra que los ASG no han reemplazado al litio como el tratamiento estándar. El ácido valproico y la carbamazepina (esta última no aprobada por la FDA para su uso en trastornos bipolares) pueden ser también eficaces, mientras que la lamotrigina parece ser efectiva para la depresión pero no para la manía. Aun más, los tratamientos combinados que incluyen ASG no mostraron ventajas claras sobre las combinaciones menos costosas en aumentar el tiempo entre recaídas o en reducir su número.

#### **Conclusiones**

Los estudios recientes son cualitativa y cuantitativamente insuficientes para lograr superar las prevenciones con respecto a la seguridad y eficacia de los ASG en pacientes

con trastornos bipolares. Por consiguiente, esta clase de drogas debería ser considerada como tratamiento de cuarta línea en todas las diferentes fases que caracterizan la evolución de este trastorno, dado que deberían ser tenidas en cuenta sólo en el caso de falta de respuesta al tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo clásicos, antidepresivos o antipsicóticos de primera generación. Sin embargo, hasta ahora, entre los ASG debería preferirse la

olanzapina, a pesar de sus limitaciones con respecto a la seguridad, porque esta droga aún muestra el número más alto de estudios bien diseñados con hallazgos tranquilizadores en cuanto a su eficacia. Por lo tanto, luego de dos años de la publicación del artículo «Antipsicóticos atípicos en trastorno bipolar: más sombras que luces»,<sup>7</sup> aún nos vemos obligados a concluir que «*la canción sigue siendo la misma*».<sup>48</sup>

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Recepción: 19/12/2008 - Aprobación: 27/1/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

## Bibliografía

- Zyprexa (olanzapine) tablets and Zyprexa Zydis (olanzapine) orally disintegrating tablets [prescribing information]. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Company, 2004.
- Abilify (aripiprazole) tablets and oral solution [prescribing information]. Princeton, NJ, and Rockville, Md: Bristol-Myers Squibb Company and Otsuka América Pharmaceutical, Inc, 2005.
- Department of Health & Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Supplemental new drug (Seroquel®) application. Rockville, October 20, 2006.
- Bret MC, Bret P, Pariente A, Fourier-Réglat A. The use of atypical antipsychotics in French psychiatric hospitals. *Pharm World Sci* 29(5):551-6, 2007.
- Woo YS, Bahk WM, Min KJ, et al. Medication prescription pattern for outpatients with bipolar disorder: focusing on atypical antipsychotics. *Korean J Psychopharmacol* 17(6):538-49, 2006.
- Cooper WO, Arbogast PG, Hickson GB, Fuchs C, Ray WA. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Amb Pediatr* 6:79-83, 2006.
- Gentile S. Atypical antipsychotic for the treatment of bipolar disorder. More shadows than lights. *CNS Drugs* 21(5):367-87, 2007.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 289(4):454-65, 2003.
- Boyd EA, Cho MK, Bero LA. Financial conflict-of-interest policies in clinical research: issues for clinical investigators. *Acad Med* 78(8):769-74, 2003.
- Gentile S. Long term atypical antipsychotics treatment and risk of weight gain. A literature analysis. *Drug Saf* 29(4):303-19, 2006.
- Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004043, 2006.
- Gentile S. Extrapyramidal adverse events associated with atypical antipsychotic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 27(1):35-45, 2007.
- Patel NC, Crismon ML, Pondrom M. Rehospitalization rates of patients with bipolar disorder discharged on a mood stabilizer versus a mood stabilizer plus an atypical or typical antipsychotic. *J Behav Health Serv Res* 32(4):438-45, 2005.
- Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, for the Aripiprazole Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 67:626-37, 2006.
- Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al., for the Aripiprazole Study Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 68:1480-91, 2007.
- Keck PE, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Invest Drugs* 12:655-62, 2003.
- Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 62(5):679-87, 2008.
- Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov III A, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations of patients with acute or mixed episodes. *J Affect Disord* 107:145-54, 2008.
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al., for the Aripiprazole Study Group. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week, placebo-controlled study. *J Psychopharm* 20:536-46, 2006.
- Keck Jr. PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha S, Ingenito G, and Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 160:1651-8, 2003.
- Zimbhoff DL, Marcus RN, Manos G, Stock E, McQuade RD, Auby P, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder. Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharm* 27(2):171-6, 2007.
- Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomized placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 194:40-8, 2009.
- Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression. Results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 28(1):13-20, 2008.
- Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord* 105:101-8, 2008.
- Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, published online ahead of print: October 7 e1-e14 (pii:e07m03788), 2008.
- Moreno RA, Hanna MM, Tavares SM, Wang YP. A double-blind comparison of the effect of the antipsychotics haloperidol and oanzapine on sleep in mania. *Braz J Med Biol Res* 40:357-66, 2007.
- Tamayo JM, Mazzotti G, Tohen M, Gattaz WF, Zapata R, Castillo JJ, et al. Outcomes for Latin American versus White patients suffering from acute mania in a randomized, double-blind trial comparing olanzapine and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 27(2):126-34, 2007.
- Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, et al. Combination of olanzapine and carbamazepine compared with carbamazepine alone in treating manic episodes. *Br J Psychiatry* 192:1-9, 2008.
- Maina G, Albert U, Salvi V, Mancini M, Bogetto F. Valproate or olanzapine add-on to lithium: an 8-week, randomized, open-label study on Italian patients with a manic relapse. *J Affect Disord* 99:247-51, 2007.
- Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry* 69:609-16, 2008.
- Ling H, Ma C, Wang G, Zhu X, Peng M, Gu N. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Curr Med Res Opin* 24(1):1-10, 2008.
- Severus WE, Kleindienst N, Seemüller F, Frangou S, Möller S, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder? A review. *Bipolar Disord* 10(2):231-7, 2008.
- Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *J Clin Psychopharm* 28(5):555-60, 2008.
- Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, Macfadden W, for the BOLDER study group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvement in quality of life. *Int J Psychopharmacol* 22(1):29-37, 2007.
- Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162:1351-60, 2005.
- Gentile S. A systematic review of quality of life and weight gain related issues in patients treated for severe and persistent mental disorders: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat*, in press.
- Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World J Biol Psychiatry* 9(3):198-211, 2008.

# 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 - ¿Es Clínicamente Relevante la Eficacia de los Antidepresivos? Comentario Crítico sobre los Resultados del Metanálisis de 2008 de Kirsch y col.

Möller H

University Munich, Munich, Alemania

*[Isn't the Efficacy of Antidepressants Clinically Relevant? A Critical Comment on the Results of the Metaanalysis by Kirsch et al. 2008]*

**European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**  
258(8):451-455, Dic 2008

---

*Los resultados de los estudios metanalíticos sobre el tratamiento psicofarmacológico de los pacientes con trastornos mentales deben interpretarse cuidadosamente.*

---

En general se otorga una importancia significativa a los resultados de los metanálisis. No obstante, la veracidad de los resultados obtenidos en los estudios metanalíticos sobre el tratamiento psicofarmacológico de los pacientes con trastornos mentales no debe considerarse absoluta. A diferencia de las revisiones sistemáticas que sólo permiten la obtención de resultados cualitativos, los metanálisis permiten el compendio de los resultados de los estudios en términos cuantitativos. Sin embargo, no es posible reemplazar la información resultante de las revisiones sistemáticas por aquella obtenida en estudios metanalíticos ya que las primeras permiten tener en cuenta las características de cada estudio.

La magnitud de efecto es un parámetro numérico incluido en los metanálisis que puede considerarse significativo pero es en realidad ambiguo y supone problemas metodológicos. Su sobrestimación es frecuente pero inapropiada debido a las limitaciones básicas de cualquier estudio metanalítico. Las limitaciones metodológicas convierten a los metanálisis en herramientas inadecuadas para la obtención de conclusiones respecto de la eficacia o la tolerabilidad de un determinado tratamiento. Más aun, los metanálisis sólo son una forma de evaluación que debe ser complementada con revisiones sistemáticas y otros métodos de estudio. De acuerdo con lo antedicho, se desaconseja sobrestimar la magnitud de efecto obtenida en los metanálisis.

Es importante tener en cuenta que los organismos encargados de la aprobación de la comercialización de las drogas como la *Food and Drug Administration* (FDA) no consideran a los metanálisis como indicadores de utilidad de una determinada droga a la hora de evaluar la autorización de su empleo. En cambio, prefieren tomar decisiones sobre la base de los resultados obtenidos en estudios adecuados desde el punto de vista metodológico. En el presente artículo se evaluó de manera crítica el metanálisis efectuado por Kirsch y col. sobre la efectividad de los antidepresivos. Dicho estudio no brinda nuevos hallazgos ya que la diferencia de 1.8 puntos en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD) observada entre la administración de placebo y el empleo de antidepresivos se

informó en trabajos anteriores. Además, es posible que en el metanálisis efectuado por Kirsch y col. se haya interpretado de manera inadecuada la magnitud de efecto de los tratamientos antidepresivos evaluados.

#### **La definición de eficacia de los antidepresivos es arbitraria**

Los resultados obtenidos al aplicar una escala de evaluación a los resultados del tratamiento antidepresivo en términos de diferencia entre los efectos de la droga y del placebo no pueden generalizarse a determinadas poblaciones de pacientes. Es decir, las características de los sujetos evaluados pueden influir significativamente sobre la eficacia del antidepresivo. Por lo antedicho, puede ser inadecuado aplicar las conclusiones de un estudio controlado con placebo a la práctica clínica. De hecho, en la práctica clínica la efectividad de los antidepresivos es optimizada mediante estrategias terapéuticas adicionales. Es decir, el hallazgo de una diferencia estadísticamente significativa entre el placebo y el antidepresivo no implica que dicha diferencia tenga importancia desde el punto de vista clínico.

En el metanálisis efectuado por Kirsch y col. se evaluó la relevancia clínica de los resultados según lo sugerido por el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE). Es decir, se consideró clínicamente relevante la diferencia de 3 puntos en la HAMD entre la administración de la droga y el empleo de placebo. Dicho criterio puede resultar arbitrario y no coincide con lo observado en la práctica clínica. De hecho los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) empleados en el metanálisis mencionado son drogas aprobadas por las autoridades americanas y europeas correspondientes. Por lo tanto, su efectividad es considerada relevante desde el punto de vista clínico con anterioridad a la realización del metanálisis.

En la actualidad no existe una definición consensuada de relevancia clínica de los efectos de un antidepresivo. En cambio, existen diferentes formas para evaluar dicho parámetro. De todos modos, la respuesta y la remisión son parámetros más importantes para evaluar la utilidad clínica de los antidepresivos y su estimación es solicitada por las autoridades encargadas de aprobar la comercialización de las drogas además de los parámetros mencionados con anterioridad. En el metanálisis analizado no se consideró la respuesta al tratamiento aunque se hallaron valores de 5 a 7 en términos de número necesario a tratar (NNT). Dicho resultado es equivalente a una efectividad moderada a elevada y permite indicar la importancia clínica de los ISRS y otros antidepresivos evaluados.

Todos los antidepresivos evaluados por Kirsch y col. obtuvieron aprobación de la FDA y otras entidades reguladoras. Por lo tanto, resulta inadecuado y cuestionable afirmar que los antidepresivos modernos incluidos en el estudio tienen una efectividad insuficiente. Además, en dicho metanálisis no se consideró la evolución a largo plazo de los pacientes. El hecho de considerar la terapia de continuación resultaría en una efectividad aun superior que la informada por los investigadores que sólo tuvieron en cuenta los resultados de estudios a corto plazo.

### Otras cuestiones

En el metanálisis se consideró que la gran diferencia entre la administración de placebo y el empleo de antidepresivos se debió al bajo nivel de respuesta al primero. Dicha interpretación resulta tendenciosa y no toma en consideración que la diferencia entre la administración de la droga y del placebo es el parámetro que permite apreciar la efectividad de un fármaco determinado. En este contexto es irrelevante el origen de la diferencia entre la droga y el placebo. Además, en el metanálisis tanto los pacientes que recibían placebo como los tratados con la droga activa recibieron psicoterapia y otras drogas para aumentar la utilidad del tratamiento. Este y otros factores metodológicos limitan la apreciación de la eficiencia del tratamiento.

En la actualidad, sólo un tercio de los estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo resultan positivos. En cuanto a los dos tercios restantes, los resultados son negativos o fallidos. Los estudios fallidos, es decir, aquellos donde no se logra observar una diferencia entre la droga activa y el placebo, no son considerados relevantes por los entes encargados de autorizar la comercialización de medicamentos. Esto se debe a que se efectúan en una población inadecuada, es decir, en pacientes que no son sensibles a los efectos de la droga en estudio. Por lo tanto, su inclusión en los metanálisis es cuestionable al igual que la inclusión de los estudios con resultados negativos. La inclusión de dichos estudios provoca una disminución de la magnitud de efecto obtenida en un metanálisis.

Otras cuestiones metodológicas a considerar son la inclusión de individuos reclutados mediante la publicación de avisos, ya que no son pacientes en el sentido estricto de la palabra, y la inclusión de pacientes con un nivel elevado de depresión o que reciben otras drogas además de las empleadas en los estudios. Estas limitaciones metodológicas disminuyen la posibilidad de hallar una diferencia entre la droga activa y el placebo. Por último, es necesario destacar el sesgo de publicación relacionado con los estudios con resultados desfavorables o fallidos. Este sesgo podría evitarse mediante la creación de un registro internacional de todos los estudios a efectuarse que impida la omisión de la publicación de los resultados.

### Conclusión

En general, los resultados obtenidos en los estudios sobre la efectividad de los antidepresivos son positivos. A la hora de analizar la información proveniente de los metanálisis debe considerarse que las condiciones de realización de los estudios son artificiales. Además, los resultados pueden estar influenciados por sesgos y por la subestimación del efecto terapéutico de las drogas. De hecho, la efectividad de los antidepresivos observada en la práctica clínica es más elevada en comparación con la informada en los estudios. La magnitud de efecto es un parámetro de utilización creciente para demostrar el resultado de estrategias terapéuticas no farmacológicas como la psicoterapia. Su comparación con la magnitud de efecto correspondiente a las estrategias terapéuticas psicofarmacológicas resulta inapropiada. Esto se debe a las diferencias en los contextos de obtención relacionados con una u otra estrategia terapéutica. A pesar de lo antedicho, en el metanálisis efectuado por Kirsch y col. se efectuó dicha comparación. Muchos pacientes que requieren tratamientos antidepresivos no los cumplen debido a diferentes creencias y cuestiones que pueden alejarse de la realidad. Esto permite apreciar el efecto negativo sobre los pacientes que puede tener la publicación de estudios tendenciosos.

## 2 - Asociación entre el Consumo de Magnesio y la Presencia de Depresión y Ansiedad en Adultos Residentes en la Comunidad: Hordaland Health Study

Jacka F, Overland S, Mykletun A y colaboradores

University of Melbourne, Geelong, Australia; University of Bergen, Bergen, Noruega

[Association between Magnesium Intake and Depression and Anxiety in Community-Swelling Adults: the Hordaland Health Study]

**Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**  
43(1):45-52, Ene 2009

*Existiría una asociación entre el consumo de magnesio y la presencia de sintomatología depresiva y ansiosa que resulta importante desde el punto de vista preventivo y terapéutico.*

La etiología de la depresión se relaciona con factores genéticos, hormonales, neurodegenerativos, bioquímicos e inmunitarios, entre otros. A su vez, dichos factores se encuentran regulados por los nutrientes incorporados con la dieta. Por lo tanto, se postula una asociación entre los hábitos alimentarios y la etiología de la depresión. Los hábitos alimentarios se ven afectados de manera negativa por la industrialización y la globalización. De este modo, la ingesta de alimentos no procesados y ricos en fibras se ve reemplazada por el consumo de alimentos excesivamente calóricos que aportan pocos nutrientes. Este cambio de hábitos alimentarios influiría sobre la prevalencia de depresión en la comunidad.

Existe una relación entre la depresión y los procesos de inflamación sistémica. Esta inflamación se ve favorecida por la disminución de la ingesta de magnesio. No obstante, los resultados de los estudios al respecto son heterogéneos. Por ejemplo, en uno de ellos se informó que los pacientes depresivos presentan un aumento de los niveles séricos de magnesio. En cambio, en un trabajo efectuado en animales de experimentación se refirió una asociación entre el déficit del mineral y la aparición de sintomatología ansiosa y depresiva. Asimismo, la administración de magnesio se asoció con una mejoría de la sintomatología depresiva tanto en animales de experimentación como en pacientes con síndrome de fatiga crónica o síndrome premenstrual. El magnesio es un modulador de las vías involucradas en la fisiopatología de la depresión.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la ingesta de magnesio y la prevalencia de depresión y ansiedad en adultos residentes en la comunidad. Los autores propusieron la existencia de una asociación entre el déficit del mineral y el aumento de la frecuencia de depresión y ansiedad.

### Pacientes y métodos

El estudio se realizó en 5 708 individuos residentes en la comunidad nacidos entre 1925 y 1927 o entre 1950 y 1951 que habían participado del *Hordaland Health Study*. La mayoría era de sexo femenino. Para evaluar el estado de salud mental, la dieta, el estilo de vida y otros parámetros se aplicaron diferentes cuestionarios. El consumo de magnesio se calculó mediante un software y una base de datos especialmente diseñados con dicho fin. La información sobre su ingesta con la dieta se obtuvo mediante el *Food Frequency Questionnaire* (FFQ). Dicho cuestionario permitió valorar las características de la ingesta de determinados alimentos durante el año anterior al inicio del estudio.

Para evaluar la presencia de síntomas de depresión y ansiedad se aplicó la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Se consideró que los pacientes presentaban depresión o ansiedad ante la obtención de un puntaje mayor o igual a 8 en las subescalas correspondientes de la HADS. Las covariables consideradas para la realización del presente estudio fueron el sexo, la edad, el consumo calórico total, el índice cintura-cadera, el índice de masa corporal, la tensión arterial, el nivel educativo y económico, el sedentarismo, el tabaquismo y el consumo de alcohol.

### Resultados

No se observaron interacciones significativas entre la edad, el sexo y las variables de interés. Por este motivo, el análisis se llevó a cabo en la población total de participantes. De acuerdo con lo observado, las únicas covariables que no se relacionaron con el consumo de magnesio fueron el índice cintura-cadera, la tensión arterial y la edad. A medida que aumentó la ingesta del mineral se incrementó el nivel educativo y económico y el consumo de alcohol y disminuyó el consumo de tabaco y el índice de masa corporal. Dichos hallazgos se obtuvieron al considerar el consumo calórico, la edad y el sexo. No se observaron diferencias significativas entre ambos sexos en términos de ingesta de magnesio evaluada según el gasto energético.

Se observó una asociación inversa entre el consumo de magnesio y el nivel de depresión que no se vio influenciada por la edad, el sexo y la tensión arterial. Al considerar el nivel socioeconómico y el estilo de vida, dicha asociación disminuyó aunque no perdió su significación estadística. En todos los casos, a medida que disminuyó el consumo del mineral aumentó el nivel de síntomas depresivos. En cuanto a los síntomas de ansiedad, la asociación fue similar aunque más débil en comparación con la verificada para los síntomas depresivos. También se registró una asociación entre el consumo de magnesio y la sintomatología depresiva a medida que disminuyó el nivel educativo y aumentó la tensión arterial.

El 9.1% (n = 517) de los participantes presentó criterios para depresión (HADS-D mayor o igual a 8) y el 15.3% (n = 874) para ansiedad (HADS-A mayor o igual a 8). Si bien se observó una asociación entre el consumo de magnesio y la presencia de depresión, ésta disminuyó al considerar los factores socioeconómicos y el estilo de vida. La asociación entre el consumo del mineral y la ansiedad fue menor en comparación con la relación entre dicho consumo y la depresión. Las asociaciones mencionadas no estuvieron mediadas por la presencia de diabetes o enfermedad cardiovascular.

### Discusión

Según los resultados obtenidos en este estudio existe una asociación inversa entre el consumo de magnesio y los síntomas depresivos. Dicha asociación se verificó independientemente de la edad, el sexo, la tensión arterial, el estilo de vida y los factores socioeconómicos considerados. Si bien se verificó una relación similar entre el consumo de magnesio y la presencia de ansiedad, los resultados no fueron significativos como en el caso de la depresión. La asociación entre el nivel de consumo de magnesio y la presencia de depresión fue comparable o superior a la observada entre el nivel educativo bajo y la tensión arterial y la depresión. Es sabido que tanto el nivel educativo bajo como la tensión arterial son factores de riesgo de depresión. Los resultados obtenidos coinciden con la asociación planteada entre el nivel de ingesta de magnesio y el estado de salud mental de la población. Asimismo, los hallazgos se asemejan a lo informado en estudios anteriores sobre el papel de la dieta en la etiología de los trastornos depresivos. Por ejemplo, se refirió una asociación inversa entre el

consumo de pescado y de ácidos grasos omega-3 de cadena larga y la aparición de síntomas depresivos. Asimismo, se halló que el nivel sérico y el consumo de folatos guardan una relación inversa con la aparición de depresión. Debe considerarse que los alimentos ricos en folatos generalmente contienen magnesio. Esto dificulta la interpretación de este último hallazgo.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona que su naturaleza transversal no permitió establecer la dirección de las asociaciones halladas. Además, no es posible descartar la influencia de factores no evaluados sobre los resultados obtenidos. Es necesario tener en cuenta que una cuestión fundamental a la hora de llevar a cabo estudios sobre la relación entre la dieta y la salud mental es el planteo de una hipótesis antes de la realización de cualquier análisis. Dicho procedimiento se consideró al efectuar el presente análisis ya que la hipótesis inicial fue planteada según la información disponible en la literatura y antes de llevar a cabo el estudio.

La asociación entre el consumo de magnesio y la sintomatología depresiva podría estar mediada por mecanismos biológicos. Según lo informado en estudios previos, la disminución del nivel de magnesio se asocia con un aumento de los procesos inflamatorios. Por lo tanto, los hallazgos obtenidos se relacionarían con el funcionamiento del sistema inmune. En estudios realizados en animales de experimentación se observó que el déficit de magnesio favorece los mecanismos inflamatorios y oxidativos. En consecuencia, la ingesta inadecuada de magnesio podría ocasionar un estado de inflamación sistémica crónica que contribuye al aumento de la sintomatología depresiva.

Desafortunadamente, la ingesta de magnesio en la población adulta dista de ser suficiente. Esto se observa en ambos sexos y en numerosos países. Los hallazgos son importantes desde una perspectiva epidemiológica ya que el consumo del mineral tiene consecuencias sobre el estado de salud y las estrategias terapéuticas a implementar. Es decir, la ingesta de niveles adecuados de magnesio debería incluirse entre las estrategias destinadas a la prevención de la enfermedad mental y de enfermedades de otra índole. Esto mejoraría la evolución de los pacientes y disminuiría los costos inherentes a la salud mental.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102706](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102706)

### 3 - Aplicación de los Hallazgos de Estudios Controlados Aleatorizados a la Práctica Clínica: Comparación entre la Olanzapina y el Valproato en el Estudio EMBLEM

Novick D, Gonzalez-Pinto A, Tohen M y colaboradores

Eli Lilly and Company, Windlesham, Reino Unido; Santiago Apostol Hospital, Vitoria, España

[Translation of Randomised Controlled Trial Findings into Clinical Practice: Comparison of Olanzapine and Valproate in the EMBLEM Study]

Pharmacopsychiatry 42(4):145-152, Jul 2009

*La olanzapina es más efectiva en comparación con el valproato para el tratamiento de los pacientes bipolares que presentan episodios maníacos.*

En Europa y los EE.UU. se estima que la prevalencia de trastorno bipolar a lo largo de la vida oscila entre el 1% y el 2%. Dicho trastorno del estado de ánimo se caracteriza por tener un curso crónico y recurrente y provocar una discapacidad psicosocial significativa. Es característico que los pacientes presenten episodios maníacos o hipomaniacos, depresivos o mixtos separados por períodos de eutimia relativa. El tratamiento farmacológico es fundamental tanto a corto plazo como a largo plazo e incluye la administración de agentes como el litio, el valproato, la carbamazepina y los antipsicóticos.

En la actualidad se recomienda que quienes cursan episodios de manía aguda reciban monoterapia con un estabilizador del estado de ánimo o con un antipsicótico, de preferencia atípico, como primera línea de tratamiento. En cambio, algunos autores recomiendan el empleo combinado de ambos tipos de drogas, especialmente para casos más graves.

El método de referencia para definir la eficacia de cada tratamiento consiste en la realización de estudios clínicos controlados y aleatorizados. No obstante, la aplicación de los resultados en la práctica clínica habitual se ve limitada por la naturaleza controlada de dichos ensayos. En este sentido, los estudios pragmáticos aleatorizados brindan cierta ventaja frente a los estudios controlados. Sin embargo, la generalización de los resultados obtenidos tampoco es adecuada. Un complemento para los hallazgos de los estudios clínicos controlados y aleatorizados puede ser la realización de ensayos naturalistas observacionales. En este caso, la validez externa aumenta, aunque también lo hacen las limitaciones metodológicas.

Desafortunadamente, los trabajos destinados a comparar los resultados de los ensayos clínicos con los de estudios observacionales son escasos. Según lo informado en estudios controlados aleatorizados, el valproato y la olanzapina son agentes efectivos para el tratamiento de los pacientes bipolares que presentan cuadros de manía aguda. El objetivo del presente trabajo fue evaluar si los resultados obtenidos en estudios clínicos controlados aleatorizados pueden aplicarse a la práctica clínica. Concretamente, se compararon los resultados de la administración de olanzapina frente al tratamiento con valproato en el contexto del estudio *European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication* (EMBLEM).

#### Pacientes y métodos

El estudio prospectivo y observacional EMBLEM, de 2 años, fue llevado a cabo en 14 países europeos. Participaron 3 684 pacientes bipolares que presentaban un episodio índice maníaco o mixto y debían iniciar o cambiar el esquema terapéutico oral (antipsicóticos, anticonvulsivos o litio) en el

curso del tratamiento habitual estándar. La mitad de los pacientes iniciaron el tratamiento con olanzapina con el propósito de comparar el resultado frente a la administración de otras drogas por vía oral. En todos los casos, el tratamiento administrado respondió al criterio de cada investigador. Se permitió la administración de las drogas como monoterapia o en forma combinada con otros antipsicóticos, anticonvulsivos o litio.

El EMBLEM se dividió en una primera etapa de tratamiento agudo de 12 semanas de duración y una segunda de mantenimiento que concluyó luego de 24 meses de iniciado el estudio. En la presente investigación se prestó atención a las primeras 6 semanas de tratamiento. Al inicio del estudio se evaluaron las características sociodemográficas, psiquiátricas, clínicas y funcionales de los participantes. La gravedad de los síntomas maníacos y depresivos se valoró mediante la *Young Mania Rating Scale* de 11 ítem (YMRS-11) y la *Hamilton Depression Rating Scale* de 5 ítem (HAMD-5), respectivamente. La efectividad se definió según la influencia del tratamiento sobre la vida real de los pacientes.

#### Resultados

Un total de 685 y 181 pacientes recibieron monoterapia con olanzapina o valproato, respectivamente. No obstante, la selección de los sujetos con un puntaje mayor o igual a 20 en la YMRS resultó en la inclusión de 514 y 107 pacientes en cada grupo. Al inicio del estudio, los sujetos tratados con valproato, en comparación con los pacientes que recibieron olanzapina, presentaron una probabilidad significativamente superior de no sufrir síntomas psicóticos (75.7% vs. 49.4%,  $p < 0.001$ ) y de cursar un episodio mixto (41% vs. 22.9%,  $p < 0.001$ ). Además, aquellos que completaron el estudio, en comparación con los que no lo completaron, tuvieron una probabilidad superior de haber presentado los primeros síntomas de bipolaridad a una edad más avanzada (32.1 vs. 29.6 años, desvío estándar 11.4 años,  $p = 0.020$ ), ser ambulatorios (70.8% vs. 43.8%,  $p < 0.001$ ), padecer trastornos en el desempeño laboral en el inicio (89.7% vs. 81.2%,  $p = 0.003$ ) y tener un puntaje total inferior en la YMRS al inicio de la investigación (29 vs. 31.1,  $p = 0.002$ ). Los pacientes que recibieron olanzapina tenían un cuadro maníaco más grave y un cuadro depresivo más leve que aquellos tratados con valproato, al inicio del estudio. No obstante, la depresión fue leve en la mayoría de los casos según los valores totales de la HAMD.

La media de la dosis inicial de valproato y olanzapina fue de 908 mg/día y 15.7 mg/día, respectivamente. Al final del período considerado para realizar el presente estudio, las dosis respectivas fueron 997.6 mg/día y 16.2 mg/día. La administración de antidepresivos, hipnóticos no benzodiazepínicos y otras drogas no colinérgicas o hipnóticas fue más frecuente en el grupo tratado con valproato tanto al inicio como al final del período de estudio. No se hallaron diferencias iniciales entre ambos grupos en términos de consumo de anticolinérgicos, benzodiazepinas u otras drogas no psiquiátricas. No obstante, al finalizar el período de estudio, los pacientes tratados con valproato recibieron medicación no psiquiátrica con una frecuencia significativamente inferior que aquellos que recibieron olanzapina. El 56.1% y el 60.3% de los pacientes tratados con olanzapina o valproato completaron el tratamiento durante las primeras 6 semanas de estudio, respectivamente ( $p = 0.417$ ). No se observaron diferencias significativas al respecto entre ambos grupos.

De acuerdo con los resultados del análisis de regresión lineal aplicado, los pacientes tratados con olanzapina presentaron una mejoría significativamente superior en comparación con los que recibieron valproato durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Dicha mejoría se verificó

al evaluar los resultados de la YMRS ( $p = 0.030$ ) y de la HAMD ( $p = 0.041$ ). Al analizar el subgrupo de pacientes que completaron el estudio también se observó la superioridad del tratamiento con olanzapina, aunque la diferencia entre ambos grupos no fue significativa). La respuesta terapéutica fue significativamente más frecuente al administrar olanzapina (77.7% vs. 68.1%,  $p = 0.047$ ). En cambio, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de remisión (72.7% con olanzapina vs. 62.8% con valproato,  $p = 0.053$ ). En el subgrupo de pacientes que completaron el estudio se vieron mayores tasas de respuesta y de remisión con olanzapina vs. valproato pero sin diferencias estadísticas.

En los sujetos sin síntomas psicóticos, el puntaje inicial de la YMRS fue similar para ambos grupos. En cambio, los pacientes tratados con valproato presentaron un puntaje significativamente superior en la HAMD. Además, la mejoría del puntaje total de la YMRS fue significativamente superior entre los pacientes tratados con olanzapina. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de la variación del puntaje de la HAMD durante las 6 semanas de tratamiento. En cuanto al subgrupo de pacientes con síntomas psicóticos, no se observaron diferencias entre ambos grupos en relación al puntaje inicial de las escalas y su disminución durante el tratamiento.

En general, los participantes tratados con valproato presentaron dificultades mnemónicas y de concentración y trastornos gastrointestinales con mayor frecuencia que aquellos que recibieron olanzapina. Al considerar únicamente a los pacientes que completaron el tratamiento, sólo los trastornos gastrointestinales fueron más frecuentes al administrar valproato que al emplear olanzapina. Como era de esperar, el aumento ponderal fue significativamente más frecuente en los sujetos tratados con olanzapina. Esto se observó en la totalidad de los participantes y en el subgrupo que completó las 6 semanas de tratamiento.

### Discusión

Los resultados obtenidos en el EMBLEM coinciden con lo informado en estudios controlados y aleatorizados sobre la superioridad de la olanzapina en comparación con el valproato para el tratamiento de los pacientes que presentan manía aguda. Es decir, los hallazgos de estos estudios serían aplicables a la práctica clínica. En este análisis y a diferencia de los ensayos clínicos, la olanzapina provocó mayor mejoría de los síntomas depresivos en comparación con el valproato.

De acuerdo con los resultados del estudio EMBLEM y de otros estudios controlados aleatorizados, el empleo de olanzapina se asocia con una disminución superior de los síntomas maníacos en comparación con la administración de valproato. Sin embargo, en este estudio se observó una reducción mayor del puntaje de la YMRS en comparación con otros trabajos. Esto se debería a la aplicación de un período de observación más prolongado y a la inclusión de menos cicladores rápidos en el EMBLEM. Según lo informado en estudios anteriores, los pacientes sin ciclado rápido mejoran más de sus síntomas maníacos que aquellos con ciclado rápido, y los pacientes sin ciclado rápido tratados con olanzapina mejoraron más de los síntomas maníacos en el largo plazo comparados con pacientes sin ciclado rápido tratados con valproato.

La mejoría sintomática observada al administrar olanzapina fue más notoria en los individuos no psicóticos. Sin embargo, los profesionales que participaron del estudio EMBLEM prefirieron administrar olanzapina en presencia de síntomas psicóticos y valproato en pacientes no psicóticos o con cuadros mixtos. Ambos tratamientos presentaron una efectividad similar en pacientes con episodio mixto, por lo

que no se encontró superioridad alguna de valproato en este entorno naturalista. Estos resultados permiten sugerir que la presencia de cuadros mixtos no es de utilidad como guía para la elección del valproato frente a la olanzapina y que ambas drogas serían útiles en individuos maníacos con síntomas psicóticos.

En el subgrupo de pacientes que completaron el tratamiento se observó una disminución superior de los síntomas maníacos y depresivos al administrar olanzapina en comparación con valproato. No obstante, las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas. Lo mismo se verificó en términos de respuesta y remisión. Esto podría deberse a la disminución de la cantidad de participantes al excluir aquellos que no completaron el estudio, entre otros factores.

En coincidencia con lo informado en estudios naturalistas anteriores, el empleo concomitante de otras drogas fue frecuente. Entre dichas drogas se incluyeron las benzodiazepinas, los hipnóticos no benzodiazepínicos y los antidepresivos. El uso de estos últimos fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con valproato. Dado que los antidepresivos pueden favorecer el ciclado rápido y el viraje hacia la manía, su empleo en sujetos bipolares es discutido. Finalmente, la olanzapina provocó más aumento ponderal que el valproato, en tanto que éste ocasionó más efectos adversos gastrointestinales. Este resultado coincidió con lo informado en estudios previos.

Debe considerarse que el empleo de versiones diferentes de la HAMD en el EMBLEM, entre otras cuestiones metodológicas, impide la comparación adecuada de los resultados frente a lo observado en trabajos anteriores. Entre las limitaciones del estudio EMBLEM se destaca su naturaleza observacional y no aleatorizada. Además, la población de pacientes no fue representativa de la población general atendida en la práctica clínica debido a la inclusión de una proporción significativa de sujetos tratados con olanzapina. Los hallazgos no deben interpretarse como relaciones de causalidad sino como una descripción de la práctica clínica asociada al tratamiento de los pacientes bipolares. Además, no es posible descartar la presencia de factores no considerados que pudieron haber influido sobre los resultados obtenidos.

### Conclusión

Los resultados del estudio prospectivo y observacional EMBLEM permiten indicar que la monoterapia con olanzapina es más efectiva en comparación con la de valproato para el tratamiento de los pacientes bipolares que presentan episodios maníacos. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios controlados y aleatorizados cuyos resultados serían aplicables a la práctica clínica.



Información adicional en  
[www.siic.salud.com/dato/resiic.php/106763](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/106763)

#### 4 - Efecto del Aripiprazol sobre la Anhedonia Informada por Pacientes Bipolares Depresivos

Mazza M, Squillaciotti M, Bria P y colaboradores

Catholic University of Sacred Heart, Roma, Italia

[Effect of Aripiprazole on Self-Reported Anhedonia in Bipolar Depressed Patients]

Psychiatry Research 165(1-2):193-196, Ene 2009

*El antipsicótico aripiprazol resulta eficaz y adecuadamente tolerado en caso de anhedonia, un síntoma observado con frecuencia en pacientes con trastorno bipolar tipo I en fase depresiva.*

La monoterapia con aripiprazol, un antipsicótico atípico con actividad agonista parcial sobre los receptores dopaminérgicos  $D_2$ , se encuentra aprobada en caso de episodios agudos maníacos o mixtos en pacientes bipolares. También se aprobó el empleo de aripiprazol como terapia de mantenimiento para pacientes bipolares que sufrieron un episodio maníaco o mixto recientemente y, en combinación con antidepresivos, para el tratamiento de los sujetos con depresión. Se sugirió que el tratamiento con aripiprazol puede tener utilidad en caso de depresión bipolar. No obstante, también se informó que la administración de la droga en dichos casos se asocia con un índice elevado de abandono del tratamiento debido a la aparición de acatisia y otros efectos adversos.

La anhedonia se define como la pérdida de la capacidad para experimentar placer y se observa con frecuencia en pacientes que cursan trastornos del estado de ánimo. También es un síntoma negativo de esquizofrenia y puede observarse en caso de trastorno por abuso de sustancias. La información sobre la frecuencia y gravedad de la anhedonia en pacientes bipolares es escasa. La *Snaith Hamilton Pleasure Scale* (SHAPS) es una herramienta que permite la evaluación y cuantificación de la anhedonia como fenómeno subjetivo. El objetivo del presente estudio fue evaluar la frecuencia y gravedad de la depresión y la anhedonia en pacientes bipolares que reciben tratamiento con aripiprazol.

##### Pacientes y métodos

El estudio de 16 semanas de duración fue prospectivo, observacional y abierto. Los participantes tenían entre 18 y 65 años y reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I. Todos presentaban síntomas depresivos clínicamente significativos en ausencia de síntomas maníacos prominentes. El cuadro clínico se definió mediante la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Sólo se incluyeron pacientes que no respondieron de manera adecuada al tratamiento con al menos un estabilizador del estado de ánimo. Tampoco los que recibían antidepresivos o carbamazepina, ya que esta última droga tiene interacción farmacocinética con el aripiprazol.

El período de pesquisa tuvo una duración de 3 a 30 días. Una vez concluido, los participantes iniciaron la monoterapia con una dosis generalmente nocturna de 5 a 10 mg/día de aripiprazol. La dosis se podía aumentar de manera paulatina de acuerdo con la respuesta y tolerabilidad de los pacientes hasta un máximo de 30 mg/día. Los parámetros principales de evaluación fueron el puntaje total de la MADRS y de la SHAPS. También se consideró el resultado de la YMRS y la presencia de respuesta y remisión.

##### Resultados

Luego de 16 semanas de estudio se observó una disminución significativa del puntaje total de la MADRS. En

cambio, no se verificó un cambio importante del puntaje de la YMRS. El 66% de los pacientes reunió los criterios de respuesta al tratamiento, es decir, presentó una disminución mayor o igual al 50% del puntaje total de la MADRS. Además, el 34% de los sujetos presentó remisión, definida como un puntaje total en la MADRS menor o igual a 12 en la última evaluación efectuada. Se observó un aumento ponderal no significativo durante el estudio. Sólo el 16% de los pacientes presentó efectos adversos, principalmente acatisia y cefaleas.

El 52% y el 20% de los participantes presentaron anhedonia al comienzo del tratamiento y una vez transcurridas 16 semanas, respectivamente. En coincidencia, el puntaje de la SHAPS disminuyó desde 2.8 hasta 0.83 en promedio. Dicho puntaje se correlacionó significativamente con el puntaje de la MADRS. En cambio, no se observó correlación alguna con el puntaje de la YMRS. El ítem de la MADRS correspondiente a la incapacidad para sentir permite evaluar una característica de la depresión similar a la anhedonia. Como era de esperarse, el puntaje asociado con dicho ítem también disminuyó significativamente luego de 16 semanas de tratamiento. Por último, también se observó una disminución significativa del puntaje de los ítems de la MADRS correspondientes a la tristeza aparente, la tristeza referida, las dificultades de concentración y el agotamiento.

##### Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el tratamiento con aripiprazol provoca una disminución significativa de la depresión y la anhedonia en pacientes bipolares en fase depresiva. Dado que la mayoría de los sujetos refirió anhedonia al inicio del estudio, se sugiere que dicho síntoma es frecuente en caso de trastorno bipolar tipo I en fase depresiva. La mejoría de la anhedonia asociada con la administración de aripiprazol puede tener diferentes explicaciones. La droga actúa como agonista parcial sobre los receptores serotoninérgicos  $5-HT_{1A}$  y  $5-HT_{2C}$  y antagoniza a los receptores  $5-HT_{2A}$ . Además, tiene un efecto agonista parcial sobre los receptores  $D_2$  y actuaría sobre los receptores adrenérgicos. Es decir, el efecto terapéutico del aripiprazol está mediado por mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos que permiten una mejoría de los síntomas negativos de esquizofrenia. La anhedonia puede considerarse un equivalente de dichos síntomas. En consecuencia, el aripiprazol es un agente con propiedades antidepresivas y antianhedónicas.

El tratamiento con aripiprazol no ocasionó un aumento ponderal significativo. Este resultado coincide con el perfil metabólico favorable de la droga. La tolerabilidad adecuada del aripiprazol se vio reflejada en la baja incidencia de efectos adversos. Este resultado no coincide con lo informado en diversos trabajos anteriores. Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacan la inclusión de una cantidad limitada de participantes y su naturaleza abierta. Además, el estudio no fue aleatorizado y no puede descartarse un efecto placebo o una mejoría espontánea. Si bien la fiabilidad de las escalas autoaplicadas, como la SHAPS, es inferior a la de las escalas aplicadas por los profesionales, se observó una correlación entre el puntaje de dicha escala y el puntaje de la MADRS. Son necesarios estudios adicionales para evaluar la especificidad de los efectos del aripiprazol sobre la depresión y la anhedonia.

##### Conclusión

El aripiprazol resulta eficaz para el tratamiento de la anhedonia en pacientes con trastorno bipolar tipo I que cursan un episodio depresivo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/102700](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/102700)

## 5 - Seguridad y Tolerabilidad de la Administración de Atomoxetina Durante 3 a 4 años en Niños y Adolescentes con TDAH

Donnelly C, Bangs M, Spencer T y colaboradores

Darmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon; Lilly and Company, Indianápolis; Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

[*Safety and Tolerability of Atomoxetine over 3 to 4 Years in Children and Adolescents with ADHD*]

**Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry** 48(2):176-185, Feb 2009

*La atomoxetina resulta segura y bien tolerada para el tratamiento a largo plazo de los niños y adolescentes con TDAH. Los eventos adversos no están asociados específicamente con la exposición prolongada a la droga.*

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una entidad que frecuentemente requiere tratamiento a largo plazo. Durante décadas, las drogas más utilizadas para el tratamiento de los pacientes con TDAH fueron los estimulantes. Su eficacia a largo plazo fue demostrada en el *3-year NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Sin embargo, algunos pacientes no toleran de manera adecuada la terapia con estimulantes y requieren una alternativa. La atomoxetina es un fármaco no estimulante aprobado para el tratamiento de los pacientes con TDAH cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina. Entre las ventajas de su empleo se incluye la administración en una toma diaria, el bajo potencial de abuso y la eficacia y tolerabilidad demostradas durante períodos de 2 o más años. En el presente estudio se evaluó el perfil de seguridad y tolerabilidad de la atomoxetina en niños y adolescentes con TDAH durante un lapso mayor de 3 o 4 años.

### Pacientes y métodos

Se emplearon los datos obtenidos en dos estudios de extensión, abiertos y a largo plazo efectuados en niños y adolescentes de 6 a 17 años con diagnóstico de TDAH que habían recibido atomoxetina durante 3 años como mínimo. En general, la dosis de la droga osciló entre 0.5 y 1.2 mg/kg/día y fue ajustada a criterio del profesional tratante de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. No obstante, la dosis máxima permitida fue de 1.8 mg/kg/día o 100 mg/día.

La atomoxetina se administró en una o dos tomas diarias. Dado que es metabolizada por las isoenzimas 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6), se evaluó el genotipo de los pacientes para estimar si eran metabolizadores lentos o rápidos. Los parámetros valorados para realizar el presente análisis fueron la cantidad de eventos adversos relacionados con el tratamiento, la frecuencia de abandonos relacionados con dichos eventos adversos y su correspondencia con el índice de metabolismo de la atomoxetina. Para estimar la seguridad del tratamiento se evaluó la aparición de cambios del peso corporal, la altura, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, el intervalo QT corregido y la función hepática.

### Resultados

Se incluyeron 714 pacientes que recibieron atomoxetina durante 3 años como mínimo (media de 4.8 años). Un total de 508 sujetos recibieron la droga durante 4 años o más (media de 5.3 años). El promedio de edad fue de 10.5 años y el 78.4% de los pacientes era de sexo masculino. El 67.5%, 29.6% y 2.9% presentaron los subtipos de TDAH combinado, con déficit atencional o hiperactivo/impulsivo, respectivamente. Además, el 69.7% de los participantes tenía

antecedentes de tratamiento con agentes estimulantes. La comorbilidad psiquiátrica más frecuente fue el trastorno oposicionista desafiante (29%), seguido por la depresión mayor (3.8%). La dosis media final de atomoxetina fue de 1.35 mg/kg/día (rango de 0.18-3.48 mg/kg/día) y la media de dosis máxima fue de 1.75 mg/kg/día (rango 0.68-3.55 mg/kg/día).

La cohorte original había incluido un total de 1 553 pacientes. En el presente análisis sólo se incluyeron aquellos que recibieron atomoxetina durante 3 años como mínimo; 839 sujetos (54%) interrumpieron el tratamiento después de los 3 años. Los motivos del abandono fueron, en orden decreciente de frecuencia, la decisión del paciente (49%), la falta de eficacia (26%) y la aparición de eventos adversos (8%), entre otras razones. Según lo observado, la interrupción relacionada con la aparición de eventos adversos tuvo lugar antes que aquella debida a la falta de eficacia del tratamiento. Los eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento fueron, en orden decreciente de frecuencia, el dolor abdominal, los vómitos y las cefaleas, entre otros. En general, los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron leves a moderados y transitorios. Más aun, algunos eventos adversos como los trastornos gastrointestinales, la somnolencia y la irritabilidad sólo tuvieron lugar durante el primer mes de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron las cefaleas, la nasofaringitis, los vómitos y el dolor abdominal. La agresividad y la hostilidad se verificaron en el 4.9% y 0.6% de los pacientes tratados durante 3 años o más con atomoxetina, respectivamente. No se hallaron diferencias al respecto en comparación con los que recibieron la droga durante 4 años o más. El 12.9% y 15.4% de los sujetos tratados durante un lapso mayor o igual a 3 o 4 años, respectivamente, presentaron eventos adversos serios. En ambos casos, los cuadros más frecuentes fueron apendicitis (1.1%) e ideación suicida (0.6%). No obstante, los únicos eventos que según el criterio del investigador correspondiente guardaron relación con la administración de atomoxetina fueron los vómitos, la disminución ponderal y la cetoacidosis diabética. El 1.5%, 0.3% y 0.1% de los pacientes tratados con atomoxetina durante 3 años o más presentaron ideación suicida, intentos de suicidio o conducta suicida, respectivamente. No se registraron suicidios consumados.

El 1.7% de los sujetos tratados durante 3 años o más abandonó el tratamiento debido a la aparición de eventos adversos como aumento de enzimas hepáticas (0.1%), disfunción eréctil, incremento de la frecuencia cardíaca, sedación, ideación suicida y disminución de peso, entre otros. Lo mismo se verificó en el 2% de los pacientes que recibieron atomoxetina durante un período mayor o igual a 4 años, excepto para la ideación suicida y la sedación. No se hallaron diferencias al respecto entre los metabolizadores lentos y rápidos.

Los incrementos medios del peso y la talla en los sujetos tratados con atomoxetina durante un lapso mayor o igual a 3 o 4 años fueron de 19.3 kg o 21.7 kg y 18.5 cm o 20.9 cm, respectivamente. El 21.1% de los pacientes presentaron disminución del apetito. No obstante, sólo el 8.3% bajó de peso sin intención de hacerlo. Se observó una disminución de la frecuencia cardíaca y un aumento de la tensión arterial diastólica y sistólica a lo largo del período de tratamiento. En cambio, el intervalo QTc no se modificó de manera estadísticamente significativa. Los eventos adversos clínicamente significativos sobre la función hepática fueron poco comunes, aunque el aumento de los valores de laboratorio fue más frecuente que su disminución. Menos del 2% de los participantes presentaron un cambio clínicamente significativo de los resultados de los análisis de laboratorio

correspondientes a la función hepática. Los resultados no difirieron entre los pacientes que recibieron atomoxetina durante un período mayor o igual a 3 o 4 años.

### Discusión

Los resultados obtenidos permiten sugerir que el tratamiento con atomoxetina durante un lapso mayor o igual a 3 o 4 años es seguro y bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Los eventos adversos observados coinciden con lo informado en estudios anteriores. No se observaron eventos adversos asociados específicamente con la exposición prolongada a la droga. El índice de abandono antes de los 3 años de tratamiento no se consideró clínicamente significativo y fue similar al observado en otros estudios clínicos efectuados en niños con TDAH. No se observó un efecto clínicamente significativo del tratamiento sobre el crecimiento de los pacientes, los signos vitales y los parámetros electrocardiográficos. Asimismo, la frecuencia de eventos adversos clínicamente significativos sobre la función hepática fue baja.

Se sugiere la existencia de una relación potencial entre los eventos adversos asociados con la administración de atomoxetina. Esto se debe a que la mayoría de los eventos observados con una frecuencia superior al administrar la droga en comparación con placebo tuvieron lugar durante el primer mes de tratamiento. Por ejemplo, la reducción del apetito podría estar ocasionada por las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal. A su vez, esto provocaría una disminución del crecimiento. Sin embargo, la disminución del crecimiento observada en el presente estudio no fue considerada significativa. Este resultado coincide con lo informado en un trabajo reciente. En cambio, en estudios sobre el tratamiento con drogas estimulantes se observó una disminución del crecimiento de los pacientes.

La reducción significativa de la frecuencia cardíaca observada en el presente estudio es acorde con la disminución normal observada en niños sanos y no resultó trascendente desde el punto de vista clínico. Del mismo modo, los valores finales de tensión arterial coincidieron con lo observado normalmente en niños y adolescentes. Tampoco se registraron cambios clínicamente significativos al analizar los parámetros electrocardiográficos, aunque en otras investigaciones se halló una prolongación del intervalo QTc y un acortamiento del intervalo PR. La frecuencia de alteraciones potencialmente significativas de la función hepática fue baja. Asimismo, no se observó ningún caso potencial de daño hepático. Por último, la ideación, conducta e intentos suicidas fueron infrecuentes. No obstante, 3 de los 11 casos de ideación suicida se consideraron relacionados con la administración de atomoxetina. Este hallazgo coincide con la advertencia incluida en el prospecto del fármaco y con lo informado en otros trabajos.

Entre las limitaciones del presente análisis se destaca que en algunos de los estudios incluidos, efectuados antes de la aprobación de la atomoxetina, se emplearon dosis superiores a las recomendadas. Esto podría haber provocado la sobrestimación de la frecuencia de eventos adversos, aunque según lo informado en un trabajo anterior, los efectos adversos de la atomoxetina no dependen de la dosis administrada. La cantidad de participantes no fue adecuada para analizar algunos datos de interés, como el efecto de la droga sobre el peso y la talla en pacientes con estatura muy baja o muy elevada. Además, la naturaleza abierta del estudio y las características de la población limitaron en cierta medida la obtención de algunas conclusiones y la generalización de los resultados. Se recomienda advertir a los padres de los pacientes sobre la posibilidad de un retraso transitorio del crecimiento asociado con la administración de la droga. Dado que se desconocen las consecuencias a largo

plazo del aumento leve de la tensión arterial provocado por el efecto noradrenérgico de la atomoxetina, se recomienda a los profesionales tomar las precauciones necesarias para cada caso en particular. Por último, es aconsejable monitorear a los pacientes para detectar la aparición de ideación suicida, especialmente al inicio del tratamiento.

### Conclusión

La atomoxetina resulta segura y bien tolerada para el tratamiento a largo plazo de los niños y adolescentes que presentan TDAH.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/106757](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/106757)

## 6 - Evaluación de la Remisión en Estudios Clínicos sobre el Trastorno Depresivo Mayor y el Trastorno de Ansiedad Generalizada Mediante la Escala de Discapacidad de Sheehan

Sheehan D, Harnett-Sheehan K, Prakash A y colaboradores

University of South Florida, Tampa; Lilly Research Laboratories, Indianápolis, EE.UU.

[Assessing Remission in Major Depressive Disorder (MDD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD) Clinical Trials with the Discan-Metric of the Sheehan Disability Scale (SDS)]

49<sup>th</sup> Annual NCDEU Meeting, Hollywood, EE.UU. Jul 2009

*La escala de discapacidad de Sheehan podría ser de utilidad para evaluar la remisión sintomática en pacientes que presentan un trastorno depresivo mayor o un trastorno de ansiedad generalizada.*

La remisión sintomática y la recuperación funcional de los pacientes que sufren trastornos mentales son objetivos a alcanzar más allá de la respuesta al tratamiento. Dichos objetivos no siempre se logran simultáneamente y la relación entre ambos no es comprendida en su totalidad. En caso de trastorno de ansiedad o del estado de ánimo, la remisión se define como una mejoría del 70% o de 2 desvíos estándar del puntaje de diferentes escalas de gravedad sintomática. Entre dichas escalas se incluye la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD<sub>17</sub>), la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) y la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAMA). En este caso, se considera que el paciente está en remisión ante la obtención de un puntaje menor o igual a 7, 10 y 7, respectivamente. En cuanto a la recuperación funcional se propuso que los pacientes la alcanzan ante la obtención de un puntaje total menor o igual a 6 o menor o igual a 2 en los ítem correspondientes al desempeño laboral, social y familiar de la *Sheehan Disability Scale* (SDS) o escala de discapacidad de Sheehan. El objetivo del presente estudio fue investigar la relación y sincronía entre la remisión sintomática y funcional de pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor o trastorno de ansiedad generalizada.

### Pacientes y métodos

Para realizar el presente análisis se utilizaron los datos obtenidos en 3 estudios efectuados en 1 419 pacientes con trastorno depresivo mayor y 4 estudios realizados en 1 847 sujetos con trastorno de ansiedad generalizada. La duración de las investigaciones sobre depresión y ansiedad generalizada fue de 8 y 10 semanas, respectivamente.

Participaron pacientes ambulatorios de 18 años en adelante que reunían los criterios para el diagnóstico de uno de los trastornos mencionados incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV).

Para participar en los estudios sobre depresión mayor, los pacientes debían presentar un puntaje total mayor o igual a 15 en la HAMD<sub>17</sub>, y mayor o igual a 22 en la MADRS. Además, sólo se incluyeron sujetos con depresión que presentaban un puntaje mayor o igual a 4 en la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S). Con respecto a los estudios sobre ansiedad generalizada, los participantes debían tener un puntaje mayor o igual a 10 en la subescala de ansiedad de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), mayor o igual a 4 en la escala CGI-S y mayor de 9 en la *Covi Anxiety Scale* (CAS). Se excluyeron los pacientes con ansiedad generalizada que presentaban síntomas depresivos significativos según el puntaje de la *Raskin Depression Scale* (RDS). También fueron excluidos los sujetos con trastorno de ansiedad generalizada que habían presentado depresión mayor durante los 6 meses anteriores al inicio del estudio.

Se calculó el porcentaje de pacientes que reunían los criterios de remisión sintomática, funcional o ambas. Dicho cálculo se llevó a cabo de acuerdo con los puntajes de las escalas HAMD<sub>17</sub>, MADRS, HAMA y SDS. Concretamente, se calculó el puntaje medio de las tres primeras escalas para aquellos pacientes que presentaban remisión funcional según el resultado de la SDS. Asimismo, se estimó el puntaje medio total y de las subescalas de la SDS para los sujetos que reunían los criterios de remisión sintomática acorde con el puntaje obtenido mediante las escalas HAMD<sub>17</sub>, MADRS y HAMA.

La remisión sintomática se definió ante la obtención de un puntaje menor o igual a 7 en las escalas HAMA y HAMD. El punto de corte de la SDS para precisar la remisión funcional al emplear la remisión sintomática como referencia se determinó mediante un análisis de regresión logística. La remisión funcional se consideró ante la obtención de un puntaje total menor o igual a 6 en la SDS o menor o igual a 2 en sus subescalas. También se definió el punto de corte más adecuado de las escalas HAMA y HAMD para definir la remisión sintomática al considerar la remisión funcional como referencia. Los análisis se llevaron a cabo según la gravedad del trastorno observada al comienzo de los estudios. Para minimizar la diferencia entre la sensibilidad y la especificidad de los puntos de corte mencionados se emplearon curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

## Resultados

El 24%, 38% y 19% de los pacientes con trastorno depresivo mayor reunieron los criterios de remisión funcional (SDS), sintomática (HAMD17) o ambas, respectivamente. Lo mismo se observó en el 39%, 30% y 23% de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, respectivamente, según las escalas SDS y HAMA. De acuerdo con lo antedicho, la remisión sintomática y funcional fue menos frecuente en comparación con cualquiera de los tipos de remisión considerados sin importar el diagnóstico.

Según los resultados del análisis efectuado mediante curvas ROC, las remisiones funcional y sintomática se relacionaron de manera bidireccional en caso de trastorno de ansiedad generalizada. Es decir, la consideración de un puntaje total de referencia de 6 a 8 en la SDS se asoció con la obtención de un punto de corte de 11 en la HAMA y viceversa. La asociación bidireccional mencionada no fue tan evidente en presencia de trastorno depresivo mayor. En este caso, la consideración de un puntaje de referencia de 5 a 7 en la SDS se asoció con la obtención de un punto de corte de 7 en la HAMD<sub>17</sub>. Por el contrario, la consideración de un puntaje de

referencia de 6 a 7 en la HAMD<sub>17</sub> se asoció con la obtención de un punto de corte de 9 en la SDS. En ambos casos, las asociaciones entre los resultados obtenidos mediante el análisis de regresión logística y la evolución de los pacientes fueron más adecuadas ante un trastorno más grave.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la mejoría funcional no siempre se acompaña por una mejoría sintomática en caso de trastorno de ansiedad generalizada o trastorno depresivo mayor. Es decir, es posible observar la remisión sintomática en ausencia de remisión funcional y viceversa. Además, la asociación entre la remisión funcional y la remisión sintomática sería específica para cada trastorno sin importar el tipo de remisión empleado como referencia.

En presencia de trastorno de ansiedad generalizada se verificó una concordancia entre los puntos de corte correspondientes a la remisión funcional o sintomática cualquiera fuese el tipo de remisión empleado como referencia. En coincidencia, en un estudio anterior se halló que la remisión sintomática se asocia con la remisión funcional en una proporción significativa de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

En caso de trastorno depresivo mayor no se observó una asociación bidireccional entre los puntos de corte correspondientes a la remisión sintomática y funcional. Los autores sugieren que los pacientes con depresión mayor requieren un alivio sintomático significativo para alcanzar la remisión funcional. En coincidencia con lo informado en un estudio previo, los resultados indican que en sujetos con trastorno de ansiedad o del estado de ánimo la obtención de un puntaje total menor o igual a 6 al aplicar la SDS podría ser indicativa de remisión sintomática.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106800](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106800)

## 7 - Eficacia de los Antipsicóticos de Segunda Generación en un Episodio Agudo de Esquizofrenia

Hatta K, Sato K, Sawa Y y colaboradores

Juntendo University School of Medicine, Tokio; Gunma Psychiatric Medical Center, Isezaki; Sawa Hospital, Osaka, Japón

[Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics with Acute-Phase Schizophrenia]

*Schizophrenia Research* 113(1):49-55, Ago 2009

---

*La administración de olanzapina o risperidona en pacientes que sufren un episodio psicótico agudo resultó superior frente al empleo de aripiprazol o quetiapina.*

---

De acuerdo con lo informado en diversos estudios clínicos, la administración de olanzapina es superior frente al empleo de aripiprazol, quetiapina, risperidona o ziprasidona para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. Asimismo, se halló una eficacia superior con el empleo de risperidona en comparación con quetiapina y ziprasidona. Sin embargo, la generalización de dichos resultados a la práctica clínica se ve limitada debido a que no se tuvo en consideración el carácter agudo o crónico del episodio psicótico. Tampoco se tuvo en cuenta el contexto de administración del tratamiento.

En pacientes crónicos o que presentan un primer episodio de la enfermedad, el empleo de olanzapina resulta ventajoso

frente a otros antipsicóticos atípicos en términos de continuidad y cumplimiento terapéutico. En cambio, la información sobre la efectividad del empleo de antipsicóticos atípicos en individuos psicóticos que cursan un episodio agudo de su enfermedad, es limitada. Resulta importante contar con datos al respecto ya que la duración de la hospitalización de los pacientes psicóticos agudos depende en gran medida de la efectividad del tratamiento.

Según lo informado por algunos autores, la olanzapina y la risperidona tienen una eficacia similar en dichos casos. También se halló que el haloperidol, la olanzapina y la risperidona son más efectivos que el aripiprazol, la quetiapina y la ziprasidona en pacientes que cursan un episodio psicótico agudo. No obstante, existen cuestiones metodológicas que limitan la interpretación de los hallazgos mencionados. El objetivo del presente estudio fue comparar la efectividad de la olanzapina, la risperidona, la quetiapina y el aripiprazol para el tratamiento de los pacientes asiáticos hospitalizados debido a la presencia de un episodio agudo de esquizofrenia.

### Pacientes y métodos

Participaron 15 servicios de emergencias psiquiátricas ubicados en Japón. Los pacientes tenían entre 18 y 64 años y presentaban criterios diagnósticos para episodio agudo de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o un episodio psicótico agudo de tipo esquizofrénico según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª versión (CIE10). Se llevó a cabo una aleatorización para administrar risperidona, olanzapina, quetiapina o aripiprazol. Las dosis iniciales fueron de 3, 10, 300 y 12 mg/día, respectivamente, y se ajustaron de acuerdo con las necesidades de cada paciente hasta un máximo de 12, 20, 750 y 30 mg diarios, en el mismo orden.

El parámetro principal de evaluación fue la interrupción del tratamiento por cualquier causa. La droga asignada podía ser interrumpida en caso de eficacia insuficiente a pesar del empleo de dosis máximas, aparición de efectos adversos intolerables o falta de cumplimiento. La evaluación de los pacientes se llevó a cabo mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), la escala *Clinical Global Impression Change* (CGI-C) y la escala *Global Assessment of Functioning* (GAF). Para valorar la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento se consideraron los signos vitales, los parámetros de laboratorio y electrocardiográficos, el peso corporal y el resultado de la *Drug-induced Extrapiramidal Symptoms Scale* (DIEPSS). Se prestó especial atención a la aparición de eventos adversos sexuales y sedación.

### Resultados

Participaron 80 pacientes de los cuales 21, 17, 20 y 22 recibieron risperidona, olanzapina, quetiapina o aripiprazol, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características sociodemográficas y clínicas evaluadas al inicio del estudio. La media de la dosis empleada de risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol fue de  $7.2 \pm 3.1$ ,  $17.4 \pm 4.7$ ,  $579 \pm 210$  y  $23.6 \pm 6.5$  mg/día, respectivamente. Dichas dosis fueron consideradas relativamente equivalentes. No se observaron diferencias entre los grupos respecto de la cantidad de pacientes que recibieron dosis máximas de las drogas ( $p = 0.22$ ). El empleo de haloperidol por vía intramuscular fue significativamente más frecuente entre los pacientes tratados con aripiprazol que con otros fármacos ( $p = 0.029$ ). En segundo y tercer lugar se ubicaron los grupos que recibieron quetiapina y olanzapina, respectivamente. Ningún paciente tratado con risperidona requirió haloperidol por vía intramuscular.

La interrupción del tratamiento por cualquier causa o por falta de eficacia fue significativamente menos frecuente entre los sujetos tratados con olanzapina en comparación con los que recibieron quetiapina ( $p = 0.006$ ) o aripiprazol ( $p = 0.008$ ).

Asimismo, el abandono de la terapia fue significativamente infrecuente entre los pacientes que recibieron risperidona en comparación con aquellos tratados con quetiapina ( $p = 0.048$ ) pero no vs. aquellos que tomaron aripiprazol ( $p = 0.062$ ). La interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos y falta de adhesión sólo se verificó en un paciente tratado con aripiprazol y en otro que había recibido risperidona.

El empleo de olanzapina fue significativamente superior frente al empleo de aripiprazol al considerar el resultado de la escala CGI-C ( $p = 0.040$ ). En cambio, no se observaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar los resultados de las escalas PANSS ( $p = 0.34$ ) y GAF ( $p = 0.99$ ). Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los grupos en términos de aparición de síntomas extrapiramidales. No obstante, los pacientes tratados con risperidona fueron los que requirieron agentes anticolinérgicos con mayor frecuencia. Por último, los grupos no difirieron en cuanto a los resultados de los análisis de laboratorio y al peso corporal y no se observaron casos de sedación o eventos adversos de índole sexual.

### Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes que sufren un episodio psicótico agudo y reciben quetiapina o aripiprazol interrumpen el tratamiento con una frecuencia significativamente superior en comparación con los que reciben olanzapina en un período de observación de 8 semanas. Asimismo, la interrupción del tratamiento con quetiapina fue significativamente mayor en comparación con el de risperidona. No se observaron diferencias significativas al respecto entre los pacientes tratados con risperidona y aripiprazol. El grupo tratado con aripiprazol fue el que requirió en mayor medida la administración de haloperidol por vía intramuscular. Seguramente, dicho tratamiento complementario disminuyó la cantidad de abandonos debido a falta de eficacia. En términos de interrupción del tratamiento, la administración de olanzapina o risperidona resultó superior frente al empleo de aripiprazol o quetiapina. Dicho resultado coincidió parcialmente con el puntaje de la escala CGI-C pero no se vio reflejado en los resultados de las escalas GAF y PANSS.

Los hallazgos obtenidos en el presente estudio coinciden con lo informado en trabajos anteriores efectuados en pacientes de diferentes orígenes étnicos. Según los resultados de una revisión efectuada previamente, la eficacia debe considerarse antes que la tolerabilidad y el costo a la hora de efectuar un tratamiento farmacológico. No obstante, puede resultar inadecuado aplicar los resultados de un metanálisis a la práctica clínica general debido a la ausencia de consideración del contexto de tratamiento. Los resultados obtenidos permiten sugerir la ausencia de diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la aparición de síntomas extrapiramidales. Por lo tanto, dichos síntomas no afectarían el cumplimiento del tratamiento agudo. Lo mismo se verificó al evaluar los resultados de los análisis de laboratorio, la variación del peso corporal y la aparición de sedación y efectos adversos sexuales.

Los resultados de este trabajo permiten sugerir que la olanzapina y la risperidona son más efectivas en comparación con la quetiapina y el aripiprazol para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que presentan un episodio agudo de la enfermedad. Entre las limitaciones del estudio se destaca la cantidad escasa de participantes y el diseño a simple ciego. Son necesarios estudios adicionales para corroborar los resultados y brindar herramientas a los profesionales a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

## Novedades seleccionadas

### 8 - Utilidad Diagnóstica de la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único en Caso de Demencia

O'Brien J, McKeith I, Reininger C y colaboradores

*British Journal of Psychiatry* 194(1):34-39, Ene 2009

La demencia por cuerpos de Lewy (DCL) se caracteriza por la presencia de degeneración nigroestriatal y disminución de la densidad de transportadores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. El tratamiento adecuado de los pacientes con DCL requiere un diagnóstico preciso. En este sentido es importante efectuar el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer. Los criterios existentes para el diagnóstico clínico de probable DCL presentan una especificidad elevada pero carecen de la sensibilidad adecuada. Las técnicas complementarias de diagnóstico son importantes para aumentar la precisión. Por ejemplo, la exploración mediante neuroimágenes y ligandos específicos puede permitir la evaluación *in vivo* de la densidad de transportadores de dopamina. Entre dichos ligandos se incluye el [<sup>123</sup>I]-2beta-carbometoxi-3beta-(4-yodofenil)-N-(3-fluoropropil)nortropano (<sup>123</sup>I-FP-CIT) que es empleado al aplicar la técnica de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

De acuerdo con los resultados de un estudio previo, el empleo de <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT tiene una sensibilidad del 77% para el diagnóstico de demencia probable por cuerpos de Lewy. Además, su especificidad para excluir la enfermedad de Alzheimer y otras demencias diferentes de la DCL es del 90.4%. En la actualidad, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomienda el empleo de <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT para efectuar el diagnóstico de DCL. La utilidad de dicha técnica aumenta a medida que lo hace la incertidumbre clínica. El presente estudio de seguimiento se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la utilidad de la <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT para efectuar el diagnóstico diferencial entre los pacientes con DCL y otros tipos de demencia en presencia de un cuadro clínico compatible con posible DCL.

Este trabajo se efectuó en pacientes de 55 a 90 años que habían participado de un estudio multicéntrico de fase III. Todos reunían los criterios para el diagnóstico de demencia incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Además, todos los participantes reunían los criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable o posible o demencia vascular consensuados por la *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCSD-ADRDA) y el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN), respectivamente. Sólo se incluyeron aquellos pacientes con un puntaje mayor o igual a 10 en la *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Todos los participantes fueron evaluados luego de 12 meses de iniciado el estudio multicéntrico mencionado.

Los pacientes fueron diagnosticados por especialistas tanto al inicio del estudio como a los 12 meses de seguimiento. Con dicho fin se evaluaron las historias clínicas y se aplicaron la MMSE, la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), la escala *Clinical Assessment of Fluctuation* (CAF) y la *Cambridge Cognitive Examination-revised version* (CAMCOG-R). Asimismo, se utilizaron el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), la evaluación *Visual Object and Space*

*Perception* (VOSP) y la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR). Sólo al inicio del estudio se aplicó la *Cornell Scale for Depression in Dementia* y se estimó el cociente intelectual. En algunos casos se contó con evaluaciones efectuadas mediante técnicas de diagnóstico por imágenes efectuadas con anterioridad. Los cuadros identificados fueron DCL probable o posible u otro tipo de demencia. En este último caso, los pacientes fueron clasificados según la presencia de enfermedad de Alzheimer, demencia vascular u otros tipos de demencia. La exploración mediante SPECT se llevó a cabo luego de unas semanas de iniciado el estudio. Dicha evaluación no fue reiterada durante el seguimiento.

La evaluación de seguimiento incluyó un total de 235 participantes. De ellos, 86, 25 y 124 padecían DCL probable, posible u otro tipo de demencia, respectivamente. El tipo de demencia más frecuente entre los 124 pacientes incluidos en el último grupo fue la enfermedad de Alzheimer. No se observaron diferencias significativas entre los grupos durante el período de seguimiento en términos de edad. Como era de esperarse, los participantes con DCL fueron, en su mayoría, hombres. Los grupos no difirieron respecto del puntaje inicial de la MMSE o de la CAMCOG.

Todos los participantes presentaron deterioro cognitivo durante el período de seguimiento y aquellos con DCL tuvieron un deterioro motor adicional. Asimismo, los pacientes con DCL presentaron un grado mayor de afectación conductual, fluctuaciones motoras y síntomas parkinsonianos. La mayoría de los sujetos con diagnóstico de DCL probable al inicio del estudio presentaron el mismo diagnóstico durante el seguimiento. En cambio, en el 7% de los casos se consideró que los pacientes presentaban DCL posible. Este diagnóstico fue más inestable y sólo se mantuvo en el 41% de los participantes luego de un año de seguimiento. En cambio, el 43% y 19% de estos pacientes recibieron el diagnóstico de DCL probable o demencia de otro tipo durante el seguimiento.

La media de sensibilidad y especificidad diagnóstica de la <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT fue 77.7% y 90.4%, respectivamente. Un total de 12 de los 19 pacientes que recibieron el diagnóstico inicial de DCL posible fueron diagnosticados por DCL probable durante el seguimiento y presentaron resultados anormales al emplearse la <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT. En cambio, los 7 pacientes restantes recibieron el diagnóstico de otros tipos de demencia y presentaron resultados normales con dicha técnica. Los autores sugieren que el resultado anormal de la <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT predijo la persistencia de diagnóstico de DCL o el diagnóstico de DCL probable.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT tiene un nivel elevado de precisión para diferenciar a los pacientes con DCL de aquellos con otros tipos de demencias. Además, en casi el 60% de los sujetos con diagnóstico inicial de DCL posible se pudo corroborar el diagnóstico durante el seguimiento. Puede afirmarse la ausencia de diferencias de la <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT en cuanto a la precisión diagnóstica para distinguir a los pacientes con DCL de aquellos con demencia de otro tipo ante el diagnóstico clínico de DCL probable o posible. Este hallazgo la convierte en una herramienta muy útil para corroborar el diagnóstico en sujetos que no presentan el cuadro clínico completo característico de la DCL. Los resultados mencionados coinciden con las recomendaciones elaboradas por el NICE para los pacientes con demencia.

Es sabido que el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable presenta estabilidad a medida que transcurre el

tiempo. En cambio, la información al respecto en caso de DCL es limitada. Los resultados obtenidos indican que el diagnóstico de DCL presenta estabilidad longitudinal durante un año de seguimiento. En coincidencia, en estudios clinicopatológicos se informó que dicho diagnóstico tiene una especificidad y un valor predictivo positivo elevados. Sólo el 40% de los pacientes que recibieron el diagnóstico inicial de DCL posible conservaron dicho diagnóstico luego de un año de seguimiento. Debe destacarse que en la mayoría de los sujetos que recibieron el diagnóstico inicial de DCL posible pudo corroborarse el diagnóstico luego de un año de seguimiento.

Entre las limitaciones del estudio se menciona que el método de referencia para validar el diagnóstico por imágenes fue la clínica y no la anatomía patológica. No obstante, la validez de dicho diagnóstico fue informada en estudios clinicopatológicos y se vio reflejada en los resultados de la  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT. Los hallazgos permiten sugerir que el diagnóstico de DCL posible combinado con el resultado anormal de la  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT indica un diagnóstico de DCL probable. En estos casos se recomienda aplicar el tratamiento correspondiente a dicha entidad. En cambio, el 20% de los pacientes con diagnóstico de DCL probable presentan resultados normales en la  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT. Esto podría deberse a la falta de precisión diagnóstica o a la presencia de función dopaminérgica normal en algunos sujetos con DCL, entre otros factores. Son necesarios estudios adicionales para determinar las características de los pacientes con DCL que presentan resultados normales al aplicar la  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT. De todos modos, la información disponible permite sugerir que la precisión diagnóstica de la técnica es más elevada en comparación con el diagnóstico clínico para diferenciar a los pacientes con DCL de aquellos con demencias de otros tipos.

La  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT es una herramienta útil para corroborar el diagnóstico de los pacientes con DCL posible.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102698](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102698)

## 9 - La Anorexia Nerviosa se Asocia con un Aumento Significativo de la Mortalidad

Papadopoulos F, Ekborn A, Brandt L, Ekselius L

*British Journal of Psychiatry* 194(1):10-17, Ene 2009

La anorexia es una entidad que afecta principalmente a la población femenina. Si bien es un trastorno grave, la información sobre los índices de mortalidad estandarizados (IME) en pacientes con anorexia nerviosa (AN) es limitada y heterogénea. Tampoco queda claro cómo se ve afectada la mortalidad de los pacientes con AN en presencia de comorbilidades psiquiátricas. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de AN y comparar los hallazgos con lo observado en la población general. En segundo lugar se valoraron los factores asociados con el fallecimiento de los sujetos con AN.

Para efectuar el estudio se utilizó el *Swedish Cause of Death Register*, que incluye la información correspondiente a los fallecimientos que tuvieron lugar en Suecia desde 1952 y las causas naturales o no naturales que los originaron. La AN fue considerada una causa de muerte natural. Además, se consideró la información incluida en el *Swedish Hospital Discharge Register*, que abarca todas las hospitalizaciones motivadas por causas somáticas o psiquiátricas que tuvieron

lugar en Suecia. Cada paciente incluido en dicho registro es identificado con un número de inscripción nacional. Debido a que las internaciones privadas son casi inexistentes en Suecia, el registro puede considerarse poblacional. Por último, se utilizó la información incluida en el *Swedish Cancer Register*, que contiene todos los casos de cáncer diagnosticados en la población de Suecia desde enero de 1958. Dicha información se utilizó con el fin de investigar a los individuos con diagnóstico de cáncer al ser hospitalizados debido a la presencia de AN.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron las mujeres de 10 a 40 años que recibieron el alta hospitalaria entre enero de 1973 y diciembre de 2003 y habían recibido el diagnóstico de AN. Se excluyeron las pacientes con diagnóstico de cáncer y aquellas que habían fallecido por causas naturales durante el primer año posterior al alta hospitalaria. Se evaluaron los antecedentes y la presencia de comorbilidades psiquiátricas o somáticas. El seguimiento de las participantes se efectuó según el número de inscripción nacional correspondiente desde el alta hospitalaria hasta el fallecimiento o la finalización del estudio.

Se incluyeron los datos correspondientes a 6 009 mujeres. El 90% de ellas presentaba AN como diagnóstico principal en al menos una admisión hospitalaria. En cuanto al 10% restante, el diagnóstico principal fue, en orden decreciente de frecuencia, psiquiátrico y somático, somático o psiquiátrico. El 27% de las participantes que presentaron AN como diagnóstico secundario y un trastorno somático o psiquiátrico como diagnóstico principal intentaron suicidarse.

La media de edad, de duración de la hospitalización y del período de seguimiento fue de 19.4 años, 35.7 días y 13.4 años, respectivamente. La cantidad máxima de admisiones hospitalarias debidas al diagnóstico de AN u otros trastornos psiquiátricos o somáticos fue 66, 217 y 123, respectivamente. Al excluir a las pacientes con AN se observó que en el 53% de los casos la admisión hospitalaria no se debió a la presencia de un diagnóstico psiquiátrico.

De los 265 fallecimientos identificados, 126 se debieron a causas no naturales y 53 se relacionaron con la presencia de un trastorno mental. La media de edad de las pacientes fallecidas fue de 34.2 años. El suicidio fue la causa más frecuente de muerte, seguido por la AN y el cáncer. Además, 30 y 5 pacientes fallecidas por causas naturales o no naturales presentaron AN como causa secundaria de fallecimiento, respectivamente. En general, el 19% de los fallecimientos se relacionó con la presencia de AN. De los 82 casos de suicidio, 41 fueron violentos, 41 fueron no violentos y 2 se registraron como autoagresión intencional por otros medios.

El IME correspondiente a todas las causas de muerte fue 6.2. En caso de AN se verificó el IME más elevado, que fue 650. En segundo lugar se ubicó el consumo de sustancias psicoactivas y el suicidio, cuyos IME fueron 18.9 y 13.6, respectivamente. Los IME correspondientes a las causas no naturales de muerte durante el primer año luego de la primera admisión hospitalaria y luego de 20 años de seguimiento fueron 19.3 y 8.2, respectivamente. En cuanto a las causas naturales de muerte, los IME durante el segundo año desde la admisión hospitalaria y luego de 20 años de seguimiento fueron 12.1 y 2.7, respectivamente. Por último, el IME correspondiente a las pacientes que no fueron internadas debido a la presencia de entidades psiquiátricas diferentes de la AN fue 3.6.

El índice de mortalidad observado entre las pacientes internadas entre 1987-1996 y 1997-2003 fue significativamente inferior en comparación con el correspondiente a aquellas hospitalizadas entre 1973 y 1979. Dicha diferencia se acentuó al considerar a las mujeres que fallecieron por causas naturales. La mortalidad aumentó a

medida que lo hizo la edad en el momento de admisión. En cambio, la internación más prolongada se asoció con una disminución de la mortalidad. También se observó una reducción de la mortalidad a medida que transcurrió el período de seguimiento y un aumento de la mortalidad al incrementarse la cantidad de internaciones debidas a la presencia de AN. Las hospitalizaciones debidas a trastornos diferentes empeoraron la evolución en términos de anorexia. Asimismo, el antecedente de internaciones psiquiátricas reiteradas aumentó el riesgo de muerte debida a causas no naturales. En cambio, las hospitalizaciones reiteradas debidas a trastornos somáticos aumentaron el riesgo de muerte por causas naturales. En caso de AN, la presencia de comorbilidades psiquiátricas aumentó significativamente el riesgo de muerte por causas no naturales. No obstante, la presencia de comorbilidades psiquiátricas o somáticas afectó de manera negativa la evolución en términos de muerte por causas naturales o no naturales.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, las pacientes con AN presentan un índice de mortalidad seis veces mayor en comparación con la población general. Dicho aumento se relacionó tanto con causas naturales como no naturales de fallecimiento y se verificó aun luego de transcurridos 20 años desde la primera internación debida a la presencia de AN. De hecho, la AN se asoció con el IME más elevado y se consignó como causa principal o secundaria de muerte en el 20% de los casos. Este resultado coincide con la mortalidad y cronicidad elevadas de la enfermedad.

El consumo de sustancias psicoactivas, principalmente alcohol, se ubicó en segundo lugar en términos de IME. Según lo informado, el alcoholismo es más frecuente en mujeres con AN que en la población general y su presencia indica un riesgo elevado de muerte. Además, el consumo de alcohol habría aumentado la mortalidad de origen gastrointestinal que se relacionó principalmente con la presencia de cirrosis hepática. Es necesario evaluar las consecuencias del consumo de alcohol sobre los trastornos de salud que presentan las pacientes con AN.

Los hallazgos obtenidos permiten afirmar que el suicidio es la causa de muerte del 20% al 30% de las pacientes con AN. Este resultado coincide con lo informado en estudios anteriores. El consumo de alcohol es un factor de riesgo de suicidio y es más frecuente entre las mujeres con AN que presentan tendencia suicida. Por lo tanto, el tratamiento de los trastornos relacionados con el alcoholismo es un aspecto importante en caso de AN.

Las enfermedades infecciosas del aparato respiratorio y urogenital también fueron una causa importante de muerte entre las pacientes con AN. A propósito, se destaca que el alcoholismo favorece la muerte por neumonía. Otro hallazgo a resaltar fue la asociación entre la muerte debida a causas endocrinológicas, principalmente diabetes, y la presencia de AN. En coincidencia con lo informado en estudios anteriores efectuados en pacientes con trastornos mentales, la muerte por homicidio fue más frecuente en la cohorte de pacientes con AN. Otra causa de muerte más frecuente en caso de AN fueron las enfermedades cardiovasculares. Este hallazgo coincide parcialmente con lo registrado en otros estudios y se debería a la asociación entre la anorexia y la hipercolesterolemia, el tabaquismo y el consumo indebido de alcohol, entre otros factores.

El aumento de la mortalidad por cáncer en caso de AN observada en el presente estudio no tiene una causa conocida. La información al respecto es limitada. Es posible que factores de riesgo de cáncer como el tabaquismo, el alcoholismo y la malnutrición presentes en caso de AN sean de importancia. Según lo informado, la prevalencia de tabaquismo es elevada entre las mujeres con AN que

presentan atracones y vómitos autoinducidos pero no en caso de anorexia de tipo restrictivo.

No se observaron cambios en términos de incidencia anual o en la duración de la hospitalización debida a la presencia de AN entre 1987 y 2003. Si bien la cantidad de hospitalizaciones en Suecia disminuyó un 75% durante dicho período, la frecuencia de internación debida a AN no registró dicha disminución. Esto se debería a que la AN es un trastorno que requiere hospitalización debido al riesgo elevado de complicaciones graves y fatales que conlleva. Debe destacarse que se observó una disminución de la mortalidad de las pacientes con AN durante los últimos años de evaluación, lo cual se debería a los avances existentes en términos de tratamiento y comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.

Los resultados del presente estudio permiten sugerir que la internación durante 1 mes o por más tiempo se acompaña de una disminución significativa de la mortalidad de las pacientes con AN. Esto se debería a la aplicación de un tratamiento más integral en términos psicológicos y somáticos. No obstante, la información disponible al respecto es heterogénea. Se observó una correlación negativa entre la duración del seguimiento y el índice de mortalidad. Por último, se registró un aumento significativo de la mortalidad debida a causas no naturales o naturales en presencia de hospitalizaciones motivadas por causas psiquiátricas o somáticas posteriores a la primera internación, respectivamente.

Entre las limitaciones del estudio se menciona su naturaleza retrospectiva y la imposibilidad de generalizar los resultados a la población de pacientes con AN que reciben terapia ambulatoria o no reciben tratamiento alguno. Tampoco es posible generalizar los resultados para el caso de comorbilidades psiquiátricas o somáticas. Por último, no fue posible obtener información respecto de la duración de la enfermedad antes de la hospitalización.

El diagnóstico de AN se asocia con un aumento de la mortalidad provocada por causas naturales o no naturales que persiste durante toda la vida. Es importante evaluar y tratar las comorbilidades psiquiátricas que presentan los pacientes con AN para mejorar su evolución a largo plazo. Entre dichas comorbilidades se destaca el alcoholismo. La comprensión de los factores de riesgo asociados con la evolución desfavorable de los pacientes permitirá la aplicación de estrategias terapéuticas más adecuadas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102697](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102697)

## 10 - La Ausencia de Respuesta Temprana al Tratamiento Antidepresivo Predice la Falta de Remisión Sostenida

*Katz M, Meyers A, Houston J y colaboradores*

47<sup>th</sup> Annual NCDEU Meeting, Boca Raton, EE.UU. Jun 2007

Resulta necesario conocer la eficacia relativa de los numerosos fármacos existentes para el tratamiento de los sujetos con trastorno depresivo mayor. Dicha necesidad se asocia con la prevalencia elevada del trastorno y con el malestar, el aumento de la mortalidad y la incapacidad que genera. Los estudios al respecto deben efectuarse en una cantidad adecuada de pacientes, ser controlados e incluir una evaluación clínica que permita apreciar el alivio sintomático al inicio del tratamiento y la remisión posterior. A propósito, la

mejoría sintomática observada al inicio del tratamiento antidepresivo es un indicador de evolución en términos de remisión o fracaso terapéutico.

Según lo informado en un ensayo, la respuesta al tratamiento antidepresivo durante las primeras semanas difiere según el mecanismo de acción de las drogas. Se halló que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) disminuyen el nivel de ansiedad y hostilidad durante las primeras dos semanas de tratamiento. En cambio, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina disminuirían el retraso motor y la ansiedad. Se propone que el mecanismo de acción de las drogas determina el efecto inicial del tratamiento sobre diferentes grupos de síntomas. Por ejemplo, la administración de una droga con efectos serotoninérgicos y noradrenérgicos como la duloxetina se asociaría con un inicio de acción antidepresiva al menos tan rápido como el de los ISRS. Dicho inicio de acción incluiría un efecto conductual serotoninérgico y noradrenérgico que se traduciría en una disminución de la ansiedad y el retraso psicomotor.

El escitalopram es un ISRS que se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor. Este fármaco resulta bien tolerado y su administración se asocia con un comienzo de acción rápido. El objetivo del presente estudio fue comparar el patrón de respuesta temprana al tratamiento con duloxetina o escitalopram en términos de mejoría sintomática y remisión.

Se trató de un estudio clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Participaron pacientes de 18 años como mínimo que reunían los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Además, los participantes debían presentar un puntaje total mayor o igual a 22 en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) y mayor o igual a 4 en la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S). Se excluyó a los pacientes con otros trastornos del eje I o del eje II que pudieran interferir con el estudio.

La primera etapa de estudio tuvo una duración variable y consistió en la administración de placebo. Luego, los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir dosis fijas de duloxetina 60 mg/día, escitalopram 10 mg/día o placebo durante 8 semanas. La proporción de integrantes de cada grupo fue 2:2:1. A continuación del período de tratamiento agudo se incluyó una fase de extensión a doble ciego con dosis variables de las drogas que duró 6 meses. La remisión se definió como la obtención de un puntaje menor o igual a 7 en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD-17). El parámetro principal de eficacia fue el cambio del puntaje de la subescala de Maier de la HAMD luego de 8 semanas de tratamiento.

En total, 262 pacientes recibieron duloxetina, 267 fueron tratados con escitalopram y 137 recibieron placebo. En general no se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de características demográficas. No obstante, los sujetos que recibieron duloxetina presentaron una media de edad estadísticamente inferior en comparación con los pacientes tratados con escitalopram (41.1 vs. 43.3 años). La probabilidad de alcanzar la remisión luego de 8 meses de estudio fue similar al administrar duloxetina o escitalopram. Ambas drogas resultaron significativamente superiores en comparación con el placebo al evaluar el parámetro principal de eficacia en la semana 8. No se observaron diferencias entre la administración de duloxetina o escitalopram en términos de remisión sostenida del cuadro depresivo. Dicha remisión se verificó en 98 integrantes de cada grupo.

Más del 65% de los pacientes de ambos grupos que no presentaron una mejoría del 20% del puntaje de la HAMD o de la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAMA) luego de 2 semanas de tratamiento no alcanzaron la remisión. Concretamente, la ausencia de mejoría del 20% del puntaje de la subescala de Maier o de retraso psicomotor de la HAMD predijo la falta de remisión sostenida en más del 80% de los pacientes tratados con duloxetina. Además, la ausencia de mejoría de más de un punto en los ítem correspondientes al estado de ánimo depresivo, al desempeño laboral, a la ansiedad psíquica y a los síntomas somáticos generales de la HAMD luego de 2 semanas de tratamiento predijo la ausencia de remisión sostenida en más del 65% de los pacientes. Dicho hallazgo se verificó al administrar duloxetina o escitalopram.

Entre los sujetos tratados con duloxetina, la ausencia de mejorías de más de un punto en los ítem de la HAMD relacionados con la culpa, la tendencia suicida, el insomnio tardío y el retraso psicomotor predijo la falta de remisión sostenida en más del 65% de los pacientes. En el grupo tratado con escitalopram se obtuvo un resultado similar al considerar los ítem de la HAMD correspondientes al insomnio temprano y medio y a la ansiedad somática.

En resumen, el puntaje correspondiente a los ítem de la HAMD que permiten la evaluación del estado de ánimo depresivo, el desempeño laboral, la ansiedad psicológica y los síntomas somáticos generales predijo la remisión de manera significativa al administrar escitalopram o duloxetina. En cambio, la culpa, la tendencia suicida, el insomnio tardío y el retraso psicomotor sólo predijeron la remisión al administrar duloxetina, en tanto que el insomnio temprano y medio y la ansiedad somática sólo predijeron la remisión al emplear escitalopram. Además, los pacientes tratados con duloxetina que lograron la remisión sintomática luego del tratamiento agudo presentaron una respuesta más temprana en términos de culpa en comparación con el placebo. En coincidencia con lo sugerido según el mecanismo de acción dual de la duloxetina, la respuesta temprana afectó los síntomas de retraso psicomotor. No obstante, la duloxetina no provocó una mejoría temprana de los síntomas correspondientes a la ansiedad y la somatización.

La respuesta temprana al tratamiento con duloxetina o escitalopram en términos de síntomas de ansiedad puede predecir la remisión en el caso de depresión. Lo mismo se verifica respecto del retraso psicomotor al administrar duloxetina. Puede afirmarse que la ausencia de respuesta temprana al tratamiento antidepresivo predice la falta de remisión sostenida durante un período terapéutico de 8 meses. Por último, cada droga presenta un patrón específico de mejoría sintomática temprana.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106794](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106794)

## 11 - El Riesgo de Muerte Infantil Aumenta entre los Hijos de Padres o Madres con Esquizofrenia

*Nilsson E, Hultman C, Lichtenstein P y colaboradores*

*British Journal of Psychiatry* 193(4):311-315, Oct 2008

La presencia de esquizofrenia en embarazadas aumenta el riesgo de peso bajo al nacer y otras complicaciones. En cambio, el riesgo relacionado con el diagnóstico de esquizofrenia en el padre es menos conocido. En un estudio

reciente se informó que los hijos de padres o madres esquizofrénicos presentan un aumento del riesgo de muerte súbita. No obstante, en ese estudio el aumento del riesgo no resultó estadísticamente significativo, al igual que en otros que investigaron el mismo tema. El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre el diagnóstico de esquizofrenia en el padre o la madre y el riesgo de muerte, bajo peso, nacimiento pretérmino y tamaño pequeño para la edad gestacional en la descendencia.

La población estudiada incluyó mujeres que habían dado a luz entre 1983 y 2002. La información sobre los padres y su descendencia fue obtenida del *Multi-Generation Register*, que almacena los datos correspondientes a los niños nacidos en Suecia desde 1932, el *Medical Birth Register*, el *Hospital Discharge Register*, el *Cause of Death Register* y el *Education Register*. La muerte infantil se correspondió con aquella verificada durante el primer año de vida del niño. Los fallecimientos se clasificaron como muerte neonatal o posneonatal según hubiera ocurrido entre los días 0 y 27 o 28 y 364 de vida, respectivamente. La causa de muerte infantil se clasificó en diferentes categorías como entidades congénitas, asfixia, infecciones, muerte súbita y otras. También se valoró la presencia de bajo peso al nacer (< 2 500 g), nacimiento pretérmino (36 semanas o menos) y tamaño pequeño para la edad gestacional (peso al nacer > 2 desviaciones estándar por debajo de la media de peso al nacer según la edad gestacional de la curva de crecimiento fetal de Suecia).

La presencia de esquizofrenia, según la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 8 y 9, se consideró ante el antecedente de admisión hospitalaria debida a esa enfermedad entre 1977 y 2002. La información relacionada con la esquizofrenia se evaluó en las madres, los padres y el resto de los hijos. Además, se valoró la presencia de tabaquismo materno y la convivencia de las madres con los padres de los niños. Por último, se evaluó la edad materna y paterna, la cantidad de partos y las complicaciones durante el embarazo y el parto.

Se observó una asociación entre el diagnóstico de esquizofrenia en los padres, la edad más avanzada y el nivel educativo más bajo. En general, los padres esquizofrénicos tenían como primer hijo al niño evaluado en el presente estudio. La probabilidad de convivencia con el padre del niño fue baja entre las mujeres esquizofrénicas. Del mismo modo, los padres esquizofrénicos generalmente no convivían con su mujer embarazada. Se halló un aumento de la frecuencia de tabaquismo durante el embarazo en presencia de esquizofrenia.

El riesgo de muerte infantil fue mayor que el doble entre la descendencia de las madres esquizofrénicas en comparación con lo observado en los hijos de madres no esquizofrénicas. También se observó un aumento del riesgo de muerte infantil entre los hijos de padres esquizofrénicos. No se hallaron diferencias significativas entre el riesgo de muerte infantil en hijos de madres o padres esquizofrénicos. De acuerdo con lo antedicho, el diagnóstico de esquizofrenia en el padre o la madre aumentaría el riesgo de muerte infantil. Dicho riesgo también fue elevado al tener en cuenta la edad materna, la cantidad de hijos, el nivel educativo de los padres y el tabaquismo, entre otras variables.

Se plantea la participación de factores genéticos en la relación entre la presencia de esquizofrenia en los padres y la muerte de los hijos. No obstante, el riesgo de muerte infantil no aumentó si los padres tenían otro hijo con esquizofrenia.

Respecto del momento de la muerte de los niños, el riesgo de muerte posneonatal fue triple entre los hijos de madres esquizofrénicas. En cambio, el riesgo de muerte neonatal fue doble. El patrón observado al analizar la muerte de los hijos de padres esquizofrénicos fue similar. No se hallaron

diferencias significativas entre los hijos de padres o madres esquizofrénicos y los hijos de individuos sanos respecto de las causas de muerte infantil. No obstante, las madres esquizofrénicas tuvieron un riesgo significativamente superior de dar a luz un niño con bajo peso. El diagnóstico de esquizofrenia en el padre también aumentó el riesgo de bajo peso al nacer en los hijos. El riesgo de nacimiento pretérmino fue significativamente superior entre los hijos de madres esquizofrénicas. No obstante, al tener en cuenta variables como la edad materna, la cantidad de hijos, el nivel educativo de los padres y el tabaquismo materno, el riesgo de nacimiento pretérmino no fue elevado.

El riesgo de parto pretérmino fue significativamente superior entre las madres esquizofrénicas en comparación con las madres no esquizofrénicas. No obstante, dicho riesgo disminuyó al considerar las variables mencionadas con anterioridad. Al efectuar el mismo análisis según la presencia de esquizofrenia entre los padres, el riesgo fue menor. Los padres y madres esquizofrénicos presentaron un riesgo elevado de tener un hijo pequeño para la edad gestacional en comparación con los individuos no esquizofrénicos. No obstante, dicho riesgo disminuyó al incluir las variables mencionadas en el análisis.

De acuerdo con estos resultados, los hijos de padres o madres esquizofrénicos tienen un riesgo elevado de mortalidad infantil. Además, la presencia de esquizofrenia en mujeres embarazadas aumenta el riesgo de eventos desfavorables como el bajo peso al nacer, el nacimiento pretérmino y el tamaño pequeño para la edad gestacional. Sin embargo, el riesgo de eventos desfavorables disminuye al tener en cuenta la edad, la cantidad de hijos, el nivel educativo y el tabaquismo, entre otras características de las pacientes esquizofrénicas. Es decir, con excepción de la muerte del lactante, el riesgo elevado de eventos adversos relacionados con el embarazo se debió a factores sociales y relacionados con el estilo de vida.

El diagnóstico de esquizofrenia en los padres también se relacionó con un aumento del riesgo de muerte infantil. En consecuencia, dicho aumento no depende únicamente de la conducta de la madre embarazada. Es posible que la negligencia de los padres y las desventajas sociales sean importantes al respecto. Los autores sugieren que los eventos adversos relacionados con el embarazo no son una consecuencia del diagnóstico de esquizofrenia en los padres sino del entorno socioeconómico desfavorable. Además, los resultados obtenidos no permiten considerar que los factores genéticos cumplen un papel importante.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la ausencia de información sobre otros factores que podrían haber influido sobre el embarazo, como el consumo de medicamentos o alcohol por parte de la embarazada, el antecedente de infecciones o la exacerbación de los síntomas psicóticos. Tampoco se obtuvo información sobre el estado materno durante el embarazo y el posparto y sobre factores socioeconómicos diferentes del nivel educativo de los padres. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

El riesgo de eventos adversos relacionados con el embarazo aumenta entre los hijos de padres o madres con diagnóstico de esquizofrenia. Dicho aumento se debería principalmente a factores relacionados con la situación psicosocial materna. No obstante, el aumento del riesgo de eventos adversos también se verificó entre los hijos de padres esquizofrénicos. Esto indica la necesidad de aumentar la conciencia sobre las consecuencias negativas de la presencia de esquizofrenia en los padres y madres que esperan un hijo.



## 12 - Autoinstrucción Guiada para Tratar la Fatiga Crónica

Knoop H, Van der Meer J, Bleijenberg G

*British Journal of Psychiatry* 193(4):340-341, Oct 2008

El síndrome de fatiga crónica puede ser tratado mediante un abordaje cognitivo conductual intensivo de 13 a 16 sesiones de duración. No obstante, en algunos casos es posible realizar un abordaje cognitivo conductual menos intensivo que consista en brindar instrucciones y efectuar contactos con los pacientes vía correo electrónico. Este abordaje se denominó autoinstrucción guiada. El presente estudio aleatorizado y controlado se llevó a cabo con el objetivo de comparar el efecto de la autoinstrucción guiada en los pacientes con síndrome de fatiga crónica frente a un grupo de pacientes en lista de espera. Además, se evaluó el valor predictivo del nivel de fatiga y de discapacidad inicial respecto de los resultados del tratamiento.

Participaron pacientes de 18 años en adelante que reunían los criterios para el diagnóstico de síndrome de fatiga crónica. Todos debían presentar un puntaje mayor o igual a 35 en la subescala de gravedad de la fatiga de la *Checklist Individual Strength* (CIS). Además, sólo se incluyeron los pacientes que obtuvieron un puntaje mayor de 700 en el *Sickness Impact Profile-8* (SIP-8).

Una vez efectuada la evaluación inicial se propuso a los pacientes la posibilidad de realizar una terapia cognitivo conductual. Los pacientes que respondieron de manera afirmativa a la propuesta fueron incluidos en una lista de espera para recibir el tratamiento en cuanto la capacidad disponible lo permitiese. Luego, los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir la autoinstrucción guiada o permanecer en la lista de espera. Los pacientes fueron evaluados al inicio del tratamiento y una vez finalizado el período de espera o de intervención terapéutica.

La autoinstrucción guiada consistió en la entrega de un cuadernillo con información sobre el síndrome de fatiga crónica y tareas semanales para que el paciente llevara a cabo. La duración del programa fue de 16 semanas o más según los objetivos personales de cada paciente. Se solicitó a los participantes que se comunicaran con el terapeuta cada dos semanas para evaluar su progreso. El nivel de fatiga durante las últimas 2 semanas se evaluó mediante la subescala de gravedad de la fatiga de la CIS. La capacidad funcional se valoró mediante el SIP-8. Por último, la incapacidad física fue evaluada mediante la subescala de funcionamiento físico del *Short Form Health Survey* de 36 ítem (SF-36).

El grupo que recibió el programa cognitivo conductual de autoinstrucción guiada estuvo integrado por 84 pacientes. De ellos, el 66% se comunicó con el terapeuta por correo electrónico, el 6% lo hizo únicamente por teléfono y el 12% empleó ambas vías de comunicación. El 16% de los pacientes no se contactó con el terapeuta, principalmente debido al abandono del programa de autoinstrucción. El tiempo transcurrido entre las evaluaciones inicial y final no difirió significativamente entre ambos grupos.

De acuerdo con lo observado, la aplicación del programa de autoinstrucción guiada resultó en una disminución y en una mejoría clínica significativa de la fatiga en comparación con la inclusión de los pacientes en la lista de espera (27% vs. 7%). Además, la autoinstrucción guiada fue de utilidad para disminuir la discapacidad física y aumentar significativamente el puntaje de la subescala de funcionamiento físico del SF-36.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la aplicación de una intervención cognitivo conductual menos intensiva que las intervenciones clásicas empleadas en caso de síndrome de fatiga crónica resulta en un mejoría clínica

que puede ser significativa. Los autores plantean la posibilidad de incluir el programa de autoinstrucción como primer paso en el tratamiento de los pacientes con síndrome de fatiga crónica. Es probable que los pacientes más graves no obtengan beneficios clínicamente significativos mediante la autoinstrucción guiada y requieran la aplicación de una terapia cognitivo conductual más intensiva.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona la ausencia de un grupo de referencia. No obstante, se informó que la respuesta al placebo es inferior en caso de fatiga crónica en comparación con otros trastornos. Por último, debe considerarse que en estudios anteriores aleatorizados y controlados la terapia cognitivo conductual resultó superior en comparación con la aplicación de un tratamiento inespecífico o la administración de placebo en pacientes con síndrome de fatiga crónica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100353](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100353)

## 13 - El Riesgo de Depresión es Mayor en los Fumadores

Pasco J, Williams L, Berck M y colaboradores

*British Journal of Psychiatry* 193(4):322-326, Oct 2008

La prevalencia de tabaquismo entre los pacientes psiquiátricos es más elevada en comparación con la observada en la población general. No obstante, el abandono del hábito no se considera entre los objetivos principales planteados al tratar a un paciente que presenta una enfermedad mental. La acción de la nicotina sobre la regulación de la neurotransmisión monoaminérgica puede afectar los ritmos circadianos y favorecer la aparición de trastornos psiquiátricos. Además, el tabaquismo tiene consecuencias a nivel sistémico y metabólico que aumentan la vulnerabilidad de los pacientes para padecer enfermedades mentales.

Existen datos que permiten sugerir que el tabaquismo es un factor de riesgo para la aparición de depresión. No obstante, los estudios al respecto son escasos y breves y no permiten apreciar el efecto de la dependencia de nicotina sobre la salud mental. El objetivo del presente estudio fue evaluar al tabaquismo como factor de riesgo de depresión mayor.

El presente estudio fue efectuado en una población de mujeres de 20 a 93 años que habían participado del *Geelong Osteoporosis Study*. En total, 1 043 mujeres fueron evaluadas psiquiátricamente. Como resultado, se conformó un grupo de pacientes con depresión mayor y un grupo de referencia integrado por las mujeres sin depresión mayor. La cantidad de integrantes de cada grupo fue 165 y 806, respectivamente. El resto de las participantes debió excluirse por cuestiones metodológicas. Ambos grupos fueron incluidos en un análisis de casos y controles. Además, se llevó a cabo un análisis retrospectivo con los datos correspondientes al seguimiento de 671 mujeres durante un período de 10 años. La edad de las participantes del estudio retrospectivo osciló entre 20 y 85 años. Sólo se incluyeron las mujeres sin antecedentes de depresión mayor antes del inicio del estudio. De las 671 participantes, 51 presentaron depresión mayor durante el período de seguimiento.

Se recabó información sobre el estilo de vida, el consumo de alcohol, el nivel de actividad física y de tabaquismo. Sólo se consideró la exposición al tabaco previa a la aparición del trastorno depresivo mayor. También se evaluó el antecedente

de enfermedad cardiovascular y el nivel socioeconómico. Para identificar a las mujeres con antecedente de depresión mayor se aplicó la *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Research Version Non-patient Edition* (SCID-I/NP) y se efectuaron entrevistas psiquiátricas.

El grupo de pacientes con depresión mayor presentó una edad menor y una prevalencia superior de tabaquismo en comparación con el grupo de referencia. El tabaquismo aumentó el riesgo de depresión sin importar la edad, el nivel socioeconómico y el antecedente de enfermedad cardiovascular o diabetes. El consumo de tabaco fue documentado en 73 y 269 casos del grupo con diagnóstico de depresión mayor ( $n = 165$ ) y controles ( $n = 806$ ), respectivamente. Las pacientes fumadoras con depresión mayor consumían un nivel superior de cigarrillos en comparación con las fumadoras no depresivas. Las mujeres que fumaban entre 11 y 20 cigarrillos diarios presentaron un riesgo de trastorno depresivo 1.4 veces superior en comparación con las no fumadoras. Para las mujeres que fumaban más de 20 cigarrillos por día, dicho riesgo fue mayor que el doble del riesgo correspondiente a la ausencia de tabaquismo. La actividad física tuvo un efecto protector ante la aparición de depresión pero no dio cuentas de la asociación entre el tabaquismo y la depresión. Es decir, la asociación entre el tabaquismo y la depresión fue independiente de la relación entre la actividad física y la depresión. El consumo de alcohol no influyó sobre la asociación entre el hábito de fumar y la depresión.

La frecuencia de depresión mayor fue superior entre las mujeres fumadoras en comparación con las no fumadoras. Concretamente, el índice de depresión mayor fue 16.6 y 7.1 cada 100 años-persona para las fumadoras y las no fumadoras, respectivamente. El aumento del riesgo de depresión mayor asociado con el tabaquismo se correspondió con un cociente de riesgo de 1.93 que aumentó a 2.01 al tener en cuenta el nivel socioeconómico. El consumo de alcohol y la actividad física no modificaron los resultados.

Estos resultados permiten afirmar la existencia de una asociación entre el hábito de fumar y la depresión mayor. Se sugiere que la relación es de tipo dependiente de la dosis ya que el riesgo de depresión aumentó al aumentar la cantidad de cigarrillos consumidos. Además, el estudio longitudinal permitió observar que el tabaquismo puede duplicar el riesgo de aparición de depresión mayor durante un período de 10 años independientemente de la edad y el nivel de actividad física. Los resultados coinciden con lo informado en otros estudios. Por ejemplo, en un estudio de seguimiento de 11 años de duración se observó que el tabaquismo aumentaba el riesgo de un primer episodio depresivo de modo dependiente de la dosis. También se informó la relación inversa, es decir, el aumento del riesgo de tabaquismo asociado con la aparición de depresión. Otros autores sugirieron que la depresión y el tabaquismo tienen una causa subyacente común de índole genética.

La dopamina interviene en la aparición de la depresión y en el mecanismo responsable de la adicción. Es posible que la desregulación del sistema de neurotransmisión dopaminérgica observada en caso de adicción esté involucrada en el aumento de la vulnerabilidad para padecer depresión. También debe tenerse en cuenta el papel del estrés oxidativo ocasionado por los radicales libres que contiene el humo del tabaco. En pacientes depresivos puede observarse un aumento del nivel de marcadores de estrés oxidativo que se correlaciona con la gravedad de la depresión. Luego del tratamiento antidepressivo, dichos niveles retornan a la normalidad. En consecuencia, se plantea la posibilidad de que la depresión sea una consecuencia del estrés oxidativo generado por el tabaquismo.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la posibilidad de un sesgo de recuerdo que haya disminuido la autenticidad de la información brindada por las participantes. Si bien no se evaluó la duración del hábito de fumar antes del comienzo de la depresión, la asociación dependiente de la dosis observada permite sugerir que el tabaquismo es un factor de riesgo para la aparición de depresión. La información sobre los antecedentes clínicos fue evaluada según lo referido por las participantes pero no se llevaron a cabo evaluaciones clínicas. Por último, no se analizaron otros factores que favorecen la aparición de depresión, como los rasgos de personalidad y los antecedentes familiares de depresión.

El hábito de fumar aumenta el riesgo de depresión. En consecuencia, se recomienda prestar especial atención a este factor de riesgo a la hora de tratar a los pacientes psiquiátricos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100349](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/100349)

## 14 - La Fatiga Crónica es una Entidad Clínica con Validez Internacional

Hickie I, Davenport T, Lloyd A y colaboradores

*Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*  
43(1):25-35, Ene 2009

El síndrome de fatiga crónica (SFC) se define como la presencia de fatiga durante un período mayor de 6 meses no provocada por una entidad médica o psiquiátrica. En cambio, la fatiga crónica se corresponde con la presencia de fatiga discapacitante sin causa aparente durante más de un mes. Dicha definición fue elaborada según el consenso de profesionales expertos en el tema y coincide con lo señalado en diferentes estudios clínicos. En 2003, el *International Chronic Fatigue Syndrome Study Group* sugirió la necesidad de efectuar un estudio adicional en pacientes con fatiga crónica e inexplicable pertenecientes a diferentes países y culturas con el objetivo de obtener una definición empírica del SFC. Desde el punto de vista psiquiátrico resulta importante considerar los síntomas afectivos, cognitivos y somáticos que presentan los sujetos con fatiga crónica. En el presente estudio se analizó información obtenida en trabajos anteriores con el objetivo de evaluar la validez del constructo de SFC.

Se incluyeron estudios sobre la fatiga prolongada, la fatiga crónica y el SFC. La selección del material se efectuó mediante una búsqueda en las bases de datos Medline, PsychInfo y Embase, entre otras. Las investigaciones incluidas habían sido efectuadas en Australia, Canadá, Reino Unido, Estados Unidos, Nigeria, China, Japón, Francia, Alemania, España, Italia y Brasil, entre otros países. Todos los trabajos se llevaron a cabo en pacientes con fatiga prolongada, definida como la fatiga de 1 a 6 meses de duración, fatiga crónica, es decir, de más de 6 meses de duración o SFC.

Los estudios fueron poblacionales, llevados en el ámbito de la atención primaria o en contextos de atención más especializados. Se recabó información demográfica y sobre las características de la fatiga. En algunos trabajos se incluyó una evaluación más específica de la presencia o ausencia del SFC. Además, ciertos estudios incluyeron información sobre otro tipo de sintomatología física o psicológica y sobre la presencia de otras entidades.

Se emplearon un total de 33 estudios donde participaron 37 724 individuos con fatiga al menos prolongada. En la medida de lo posible se incluyó información respecto del estado civil y el nivel educativo de los participantes. Se llevó a cabo un análisis factorial para evaluar los datos provenientes de los estudios y crear un modelo que incluyera los síntomas principales observados en los pacientes con cuadros de fatiga. Por último, en algunos ensayos se aplicó el *Brief Disability Questionnaire* (BDQ), cuyos resultados se utilizaron para valorar la asociación entre los síntomas y la afectación del desempeño de los pacientes.

El análisis llevado a cabo en un principio incluyó un total de 4 257 individuos residentes en Australia, Reino Unido y los Estados Unidos. El 42% había participado en estudios poblacionales, el 23% pertenecía al nivel primario de atención y el 35% había sido tratado en centros más especializados de atención secundaria o terciaria. Mientras que el 34% de los individuos habían participado en trabajos diseñados para evaluar casos de fatiga crónica, el 33% lo había hecho en estudios específicos sobre el SFC. La mayoría de los participantes eran del sexo femenino, estaban casados y tenían un nivel educativo universitario.

El análisis factorial resultó en la creación de un modelo de 5 factores: fatiga/dolor musculoesquelético, trastornos neurocognitivos, inflamación, alteraciones del sueño/fatiga y afectación del estado de ánimo. La comparación entre los pacientes con fatiga prolongada y fatiga crónica indicó diferencias relacionadas con todos los factores mencionados. No obstante, las diferencias más acentuadas se asociaron con los factores inflamación y alteraciones del sueño/fatiga. Además, los pacientes con fatiga crónica refirieron alteraciones del sueño/fatiga con mayor frecuencia que los pacientes con SFC, en tanto que estos últimos presentaron dolor musculoesquelético/fatiga y alteraciones en la concentración más frecuentemente. Las diferencias más notorias según el lugar de atención se verificaron en términos de trastornos neurocognitivos e inflamación.

El análisis de los datos correspondientes a cada contexto de atención por separado arrojó resultados similares a los observados para el total de la población estudiada en términos de estructura factorial. En consecuencia, se evaluó la validez del modelo en los 37 724 participantes. La media de edad fue de 39 años, la mayoría eran del sexo femenino y casados y el 40% había alcanzado el nivel terciario de educación. El 42% y 52% de los individuos habían participado de estudios poblacionales y efectuados en el contexto de la atención primaria, respectivamente. Un total de 2 013 individuos presentaron fatiga crónica, en tanto que 1 958 recibieron el diagnóstico de SFC.

Los cinco factores identificados para el total de los participantes fueron los mismos que se aplicaron en el primer análisis y reflejaron el cuadro clínico de los pacientes que presentan fatiga prolongada clínicamente significativa. Dicho cuadro fue similar en individuos de diferentes culturas. Los pacientes con fatiga crónica refirieron inflamación y trastornos neurocognitivos con mayor frecuencia que los sujetos con fatiga prolongada. Además, los trastornos neurocognitivos y la inflamación fueron más frecuentes entre los pacientes tratados en el ámbito especializado. Por último, el modelo de cinco factores resultó adecuado para predecir la discapacidad observada mediante el BDQ.

Los resultados obtenidos permiten indicar que la definición del SFC puede ser aplicada a pacientes de diferentes culturas que reciben tratamiento en ámbitos diversos. El cuadro puede resumirse como la presencia de fatiga prolongada y dolor musculoesquelético, trastornos cognitivos, del sueño y del estado de ánimo y síntomas vinculados con los procesos inflamatorios. Si bien se sugirió que los síntomas depresivos constituyen una respuesta psicológica ante la discapacidad

que genera la fatiga, los datos obtenidos permiten señalar que los trastornos del estado de ánimo son una característica importante del síndrome. Puede afirmarse entonces que la fatiga crónica es una entidad clínica con validez internacional.

A la hora de realizar el diagnóstico de SFC con fines de investigación es necesario emplear instrumentos validados que permitan efectuar una evaluación sintomática estandarizada. El análisis factorial llevado a cabo permite sugerir que la fatiga prolongada, la fatiga crónica y el SFC comparten un mismo fenotipo clínico pero difieren en términos de prevalencia relativa de cada síntoma. Dichas diferencias también se observaron al considerar los niveles de atención. Es posible que las diferencias mencionadas se correspondan con la evolución del trastorno a medida que transcurre el tiempo.

La población atendida en los servicios más especializados refirió una frecuencia superior de síntomas neurocognitivos e inflamatorios. Esto podría representar un sesgo de selección ya que los pacientes más graves serían los que concurren a los servicios de atención más especializados. No obstante, no es posible descartar otros factores que pueden haber influido sobre este resultado.

Los hallazgos permiten sugerir que los cuadros de fatiga crónica comparten un mismo grupo de dominios sintomáticos. Por lo tanto, es posible que tengan factores de riesgo, fisiopatológicos y terapéuticos en común. Podría afirmarse que los estados de fatiga crónica tienen mecanismos neurofisiológicos independientes de otras entidades o factores de riesgo. Por último, resulta necesario considerar la inclusión de los cuadros de fatiga crónica en los sistemas internacionales de clasificación tanto psiquiátricos como médicos en general.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resic.php/102705](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/102705)



# 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 los metanálisis:	A) Las condiciones de realización de los estudios incluidos son artificiales. B) Los resultados pueden estar influenciados por sesgos. C) Los resultados pueden estar influenciados por la subestimación del efecto terapéutico de las drogas. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál de los siguientes mecanismos podría subyacer a la asociación entre la ingesta insuficiente de magnesio y la aparición de síntomas depresivos?	A) Aumento de los procesos agudos de inflamación. B) Aumento de los procesos antiinflamatorios. C) Disminución de los procesos de inflamación crónica. D) Aumento de los procesos de inflamación sistémica crónica.
3	¿Cuál de las siguientes drogas es más efectiva en pacientes bipolares que cursan un episodio de manía?	A) Valproato. B) Olanzapina. C) Ambas drogas son igualmente efectivas. D) Ninguna de las drogas es efectiva en caso de manía.
4	Señale la opción correcta sobre el empleo de aripiprazol en pacientes bipolares tipo I:	A) No es de utilidad. B) No tiene efecto sobre la anhedonia. C) Aumenta la gravedad de la anhedonia. D) Es eficaz en caso de anhedonia.
5	Señale la opción correcta sobre el riesgo de abuso de midazolam administrado por vía intranasal:	A) Es segura y bien tolerada a largo plazo en niños y adolescentes con TDAH. B) Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. C) Tiene un potencial de abuso elevado. D) No puede ser administrada en una toma diaria.
6	¿Qué puntaje de la <i>Sheehan Disability Scale</i> (SDS) puede indicar remisión sintomática en presencia de trastorno de ansiedad o del estado de ánimo?	A) Un puntaje total mayor DE 6. B) Un puntaje total menor o igual a 6. C) Un puntaje total menor o igual a 20. D) Dicha escala nunca permite evaluar la remisión sintomática.
7	¿Cuál de las siguientes drogas es más eficaz en caso de psicosis aguda?	A) Olanzapina. B) Aripiprazol. C) Quetiapina. D) Todas las drogas son igualmente efectivas.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas son correctas.	A la hora de analizar los resultados de los metanálisis debe considerarse que las condiciones de realización de los estudios son artificiales. Además, los resultados pueden estar influenciados por sesgos y por la subestimación del efecto terapéutico de las drogas.	D
2	Aumento de los procesos de inflamación sistémica crónica.	La ingesta insuficiente de magnesio podría ocasionar un estado de inflamación sistémica crónica que contribuye al aumento de la sintomatología depresiva.	D
3	Olanzapina.	La monoterapia con olanzapina es más efectiva en comparación con la monoterapia con valproato para el tratamiento de los pacientes bipolares que presentan episodios maníacos.	B
4	Es eficaz en caso de anhedonia.	El aripiprazol resulta eficaz para el tratamiento de la anhedonia en pacientes con trastorno bipolar tipo I que cursan un episodio depresivo.	D
5	Es segura y bien tolerada a largo plazo en niños y adolescentes con TDAH.	La atomoxetina resulta segura y bien tolerada para el tratamiento a largo plazo de los niños y adolescentes que presentan TDAH. Es una droga no estimulante cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina que puede ser administrada en una toma diaria y tiene un bajo potencial de abuso.	A
6	Un puntaje total menor o igual a 6.	En pacientes con trastorno de ansiedad o del estado de ánimo la obtención de un puntaje total menor o igual a 6 al aplicar la SDS podría ser indicativa de remisión sintomática.	B
7	Olanzapina.	La olanzapina y la risperidona son más eficaces en comparación con la quetiapina y el aripiprazol para el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos que presentan un episodio agudo de la enfermedad.	A