

Novedades seleccionadas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades seleccionadas ocupa alrededor de media página.

11 - Utilidad de la Olanzapina para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Bipolar

Treuer T, Kucukalic A, Harrison G y colaboradores

Póster presentado en International Review Board of Bipolar Disorders, Abr 2006

La olanzapina, junto con otros antipsicóticos atípicos, es una droga adecuadamente tolerada y efectiva para el tratamiento de la manía aguda bipolar. No obstante, los datos disponibles acerca del uso y de la efectividad de la farmacoterapia en determinadas regiones del mundo son escasos.

El trastorno bipolar es una entidad difícil de tratar debido a que los pacientes presentan fluctuaciones del estado anímico y la enfermedad puede tener diferentes formas de presentación. Con frecuencia los pacientes son tratados con estabilizadores del estado de ánimo como monoterapia o combinados. Entre las drogas habitualmente administradas se encuentran los antidepresivos, el litio, los anticonvulsivos y los antipsicóticos. De acuerdo con los resultados de estudios clínicos aleatorizados, la olanzapina, junto con otros antipsicóticos atípicos, es una droga bien tolerada y efectiva para el tratamiento de la manía aguda bipolar. No obstante, los datos disponibles acerca del uso y de la efectividad de la farmacoterapia para el trastorno bipolar en la práctica habitual de África, Europa central y del Este y Oriente Medio son escasos.

Los estudios observacionales brindan una oportunidad única para confirmar la efectividad y seguridad de un determinado tratamiento farmacológico. Asimismo, permiten analizar los patrones de utilización de medicación y los beneficios y desventajas que obtienen los pacientes en la práctica clínica real. El objetivo general del presente estudio fue evaluar la necesidad de información adicional proveniente de diversos contextos de atención en Europa central y del Este, África y Oriente Medio en relación con el tratamiento de la manía en pacientes con trastorno bipolar. Se prestó especial atención a la descripción de las consecuencias clínicas (perfil de síntomas y gravedad), funcionales (desempeño social, laboral y calidad de vida) y económicas (utilización de recursos) asociadas con la administración de las drogas actualmente disponibles, particularmente la olanzapina, en comparación con otros antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo y terapias combinadas.

Se incluyeron 894 pacientes de los cuales 291 residían en Turquía, 209 en Arabia Saudita, 180 en Egipto y el resto en Eslovenia, Eslovaquia y Bosnia. El estudio fue no intervencionista, prospectivo y observacional. La atención de todos los pacientes se llevó a cabo según el criterio del psiquiatra correspondiente. Los participantes se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios: 1) inicio o cambio de droga para el tratamiento de la manía en el contexto de un episodio maniaco o mixto, 2) diagnóstico de trastorno bipolar según los criterios incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR) y 3) pacientes hospitalizados o ambulatorios de 18 años como mínimo.

Las evaluaciones se llevaron a cabo inicialmente a las 1, 2, 3, 6 y 12 semanas y a los 5, 7 y 9 meses de estudio. Las escalas utilizadas fueron: *Clinical Global Impressions Severity Bipolar version* (CGI-BP), *Young Mania Rating Scale* (YMRS), *Hamilton Depression Rating Scale* de 5 ítem (HAMD₅) y la escala de calidad de vida *EuroQol EQ-5D*. Inicialmente, el 17.7% de los pacientes recibía monoterapia con los antipsicóticos atípicos olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina; el 2.2%, con ácido

valproico, litio o carbamazepina y el 2.9%, con los antipsicóticos típicos haloperidol o clorpromazina. En cuanto al tratamiento combinado, el 5% de los pacientes recibía un antipsicótico típico y uno atípico, el 11.2% era tratado con un anticonvulsivo o litio combinado con un antipsicótico típico y el 49.1%, con un anticonvulsivo o litio combinado con un antipsicótico atípico. Por último, el 12% de los participantes estaba en tratamiento con una combinación de los tres tipos de drogas y el 4.8% recibía terapia adicional con antidepresivos.

Con el objetivo de efectuar comparaciones estadísticas, los participantes fueron divididos en dos grupos: 1) olanzapina (OLZ): pacientes tratados con olanzapina por vía oral como monoterapia o en combinación con otra droga y 2) no olanzapina (N-OLZ): pacientes que recibían monoterapia o terapia combinada por vía oral con una droga diferente de la olanzapina. Los grupos fueron distribuidos sobre la base del tratamiento inicial o del tratamiento empleado en cada visita.

La respuesta se definió de acuerdo con un puntaje general en la CGI-BP de 1 punto menos o de 2 puntos menos como mínimo en comparación con el puntaje inicial siempre que este último haya sido igual a 2, 3 o 4, o mayor de 4, respectivamente. Los pacientes con un puntaje inicial igual a 1 fueron excluidos. La remisión se correspondió con un puntaje general en la CGI-BP menor de 4 si el puntaje inicial había sido mayor o igual a 4 o menor del puntaje inicial cuando éste había sido menor de 4, siempre y cuando el puntaje general de la CGI-BP reuniese los criterios establecidos hasta el final del tratamiento, es decir, hasta transcurridos 9 meses. Se excluyó a los pacientes con un puntaje inicial igual a 1.

En total, 569 pacientes fueron incluidos en el grupo OLZ y 325 en el grupo N-OLZ. Las edades promedios fueron 33.8 y 35.6 años, respectivamente. El 47.7% de los participantes era de sexo femenino y el 96.6% de raza blanca. La duración media del trastorno bipolar era de 7.5 años para el grupo OLZ y de 10 años para el grupo N-OLZ. El 46.4% de los participantes se hallaba hospitalizado y el 61.7% presentaba síntomas psicóticos. Los puntajes medios generales en las escalas CGI-BP, YMRS, HAMD₅ y *EuroQol EQ-5D* fueron 4.8, 33.4, 1.95 y 0.845, respectivamente.

Inicialmente, en el grupo OLZ se observó una mayor cantidad de pacientes tratados con monoterapia en comparación con el grupo N-OLZ. En cuanto al cambio de tratamiento, a los 9 meses de seguimiento el 10.7% de los integrantes del grupo OLZ no continuó el tratamiento con olanzapina, en tanto que el 9.5% de los integrantes del grupo N-OLZ tomaba olanzapina. Finalmente, el 74.9% de los pacientes (OLZ 70.5%; N-OLZ 82.7%) cambiaron al menos un tratamiento (antipsicótico, litio, anticonvulsivo o antidepresivo) durante los 9 meses.

Como se esperaba, una gran proporción de participantes recibía más de un fármaco. Mientras que la mayoría de los pacientes cambió al menos uno de los tratamientos durante los 9 meses de seguimiento, la generalidad de los que inicialmente tomaban olanzapina continuó con ella. En cambio, la mayoría de los individuos que al comienzo no tomaban olanzapina no iniciaron la terapia con dicha droga. A los 9 meses, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mejoría clínica entre los pacientes inicialmente tratados con olanzapina en comparación con los que al comienzo no recibieron dicha droga.

La naturaleza cíclica del trastorno bipolar y la confusión relacionada con el cambio de tratamiento y los esquemas con múltiples drogas pueden explicar en parte la concordancia de los resultados clínicos entre ambos grupos. Al efectuar un análisis del tratamiento administrado a lo largo del tiempo y tener en cuenta el cambio de droga se observaron ciertas diferencias

clínicas y estadísticas entre los grupos a favor del grupo OLZ durante los 9 meses y para todas las variables clínicas de efectividad. La calidad de vida relacionada con la salud inicial fue relativamente elevada y no se modificó a lo largo del estudio. La adhesión al tratamiento fue alta y cuantitativamente superior en el grupo tratado con olanzapina. Luego de 9 meses, los pacientes inicialmente tratados con dicha droga experimentaron un aumento ponderal significativamente superior en comparación con los integrantes del grupo N-OLZ.

El STORM fue un estudio observacional en el cual se incluyeron múltiples análisis. En consecuencia, los resultados deben interpretarse con cautela. Al no tratarse de un estudio aleatorizado pueden existir diferencias relacionadas con las características iniciales de los pacientes. De este modo, las discrepancias entre los grupos no pueden atribuirse definitivamente a los tratamientos. Asimismo, debido a la naturaleza no intervencionista del presente trabajo y al uso concomitante de diferentes fármacos, las diferencias observadas entre los grupos no pueden ser atribuidas directamente a un agente en particular.

El STORM es el primer estudio longitudinal y observacional a gran escala efectuado en pacientes con trastorno bipolar residentes en Europa central y del Este, África y Oriente Medio. Los hallazgos resultantes sirven de complemento para los datos provenientes de estudios clínicos aleatorizados llevados a cabo en poblaciones más limitadas de pacientes y en ámbitos terapéuticos más restringidos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07319064.htm

12 - El Sistema Dopaminérgico no se Relaciona con la Dependencia de la Nicotina

Casey K, Benkelfat C, Young S, Leyton M

European Neuropsychopharmacology 16(7):512-520, Oct 2006

Las bases neurobiológicas de la dependencia de sustancias en el ser humano aún no se comprenden adecuadamente. El mecanismo mejor estudiado en animales involucra el sistema dopaminérgico mesencefálico. De acuerdo con los resultados obtenidos, las drogas de abuso aumentan los niveles extracelulares de dopamina, en tanto que el antagonismo dopaminérgico disminuye el consumo. En seres humanos, la relación entre la dopamina y el consumo de drogas no es tan clara. Por ejemplo, el mencionado aumento de dopamina se demostró mediante estudios de neuroimágenes. No obstante, la administración de antagonistas dopaminérgicos no disminuyó los efectos subjetivos de las drogas ni su consumo y tampoco resultó terapéuticamente efectiva.

El papel de la dopamina en los mecanismos de dependencia sería diferente del observado durante las primeras fases de consumo. La exposición a las drogas se relaciona con diversos cambios en diferentes sistemas de neurotransmisión, mensajeros proteicos, expresión genética y conexión sináptica. Si bien la exposición inicial a las drogas de abuso aumenta progresivamente la respuesta dopaminérgica, los pacientes alcohólicos o cocainómanos presentan una disminución de dicha respuesta a pesar de que existe un deseo de consumo. La adicción se asocia con fenómenos de tolerancia, abstinencia y pérdida de control que no se observan ante el consumo ocasional.

La nicotina tiene características en común con otras drogas de abuso. De acuerdo con lo observado en modelos animales, esta sustancia aumenta la liberación de dopamina y su consumo disminuye ante la administración de antagonistas dopaminérgicos. Si bien la nicotina podría inducir la liberación de dopamina en seres humanos, la administración de antagonistas dopaminérgicos para disminuir el consumo de

personas fumadoras no condujo a resultados concluyentes. En el presente estudio se intentó disminuir el aumento de la transmisión de dopamina inducido por drogas y por estímulos mediante la depleción aguda de los precursores dopaminérgicos fenilalanina y tirosina (DAFT). La DAFT disminuye la dopamina disponible para ser liberada y su efecto a nivel de todos los receptores de importancia. El objetivo de los autores fue investigar el efecto de la depleción aguda de dopamina sobre el consumo de cigarrillos por parte de fumadores con dependencia de la nicotina.

Participaron 15 hombres de 25.3 ± 0.9 años. De acuerdo con las evaluaciones físicas y de laboratorio efectuadas, todos tenían un buen estado de salud. Todos los participantes fueron evaluados mediante una entrevista semiestructurada acorde con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Los participantes habían fumado un mínimo de 15 cigarrillos diarios durante al menos 3 años. Para confirmar la presencia de un grado de dependencia al menos leve se utilizaron la Evaluación para la Dependencia de Nicotina de Fagerström y el Cuestionario de Tolerancia de Fagerström.

Se efectuaron tres evaluaciones a cada paciente cada 3 días como mínimo, a doble ciego y con un orden aleatorizado: 1) ingesta de un preparado de aminoácidos carente de fenilalanina y tirosina que ocasionó la DAFT, 2) método de DAFT y administración posterior de levodopa/carbidopa o 3) administración de un preparado de aminoácidos nutricionalmente balanceado (BAL). En el primer y el tercer caso, los participantes ingirieron un placebo en lugar de levodopa/carbidopa.

Cada mañana de examen se tomó una muestra de orina para detectar la presencia de drogas. Luego, los participantes debían ingerir el preparado de aminoácidos. A las 3, 5, 5.5 y 6 horas de ingeridos los aminoácidos se permitió el consumo de cigarrillos de acuerdo con la preferencia de cada individuo.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de fenilalanina y tirosina. También se aplicaron escalas visuales analógicas (EVA) antes de la ingesta de los aminoácidos y antes y después del consumo de cada cigarrillo. Para estimar el deseo de consumo de cigarrillos se utilizó el *Questionnaire on Smoking Urges* (QSU). Los cambios del estado de ánimo se evaluaron mediante el *Beck Depression Inventory* (BDI) y el *Bipolar Profile of Mood Status* (POMS). Por último, mediante un medidor de flujo digital, se evaluaron las características de las pitadas: cantidad por cigarrillo, intensidad máxima, volumen, momento, intervalo entre pitadas, intervalo entre las intensidades máximas de pitadas adyacentes y humo total inhalado.

La ingesta del preparado BAL aumentó las concentraciones plasmáticas de fenilalanina y tirosina 179% y 249%, respectivamente. El método de DAFT disminuyó las concentraciones hasta 18% y 24% de los niveles matutinos, respectivamente. La levodopa no modificó el grado de depleción de aminoácidos provocado por el método de DAFT. El consumo de cigarrillos modificó significativamente los resultados de las EVA en relación con la ansiedad, energía y gusto por las drogas. El consumo del primer cigarrillo también modificó el puntaje de las EVA en relación con la intención de fumar, tensión nerviosa, cantidad deseada de cigarrillos, placer brindado por el cigarrillo y urgencia o deseo de consumo. No se observó lo mismo con el consumo del último cigarrillo. Ninguno de los aspectos mencionados fue modificado por la administración del preparado de aminoácidos.

El puntaje del QSU varió durante el día, con valores máximos luego del consumo del primer cigarrillo y mínimos después del último cigarrillo de la tarde. La administración de aminoácidos no modificó significativamente el puntaje del QSU ni el estado de ánimo, lo cual se vio reflejado en el puntaje del BDI y del POMS.

De acuerdo con los resultados de estudios recientes efectuados en sujetos sin dependencia de sustancias, el método de DAFT disminuye el deseo de consumir alcohol o cocaína pero no sus efectos subjetivos. Los efectos del método de DAFT sobre el consumo dependen de la población estudiada. Por ejemplo, los

bebedores sociales con riesgo bajo de dependencia disminuyen el consumo, en tanto que los alcohólicos y cocainómanos disminuyen la voluntad para obtener la sustancia en cuestión pero no su consumo. En coincidencia, en el presente estudio, el método de DAFT no modificó los efectos subjetivos de la nicotina o su consumo ni disminuyó el deseo de consumir de los fumadores con dependencia de nicotina. Esta falta de efectos sobre el deseo de consumir nicotina indica que los mecanismos subyacentes difieren de los implicados en el deseo de consumir alcohol o cocaína. Otra posibilidad es que los mecanismos mediadores del deseo de consumir drogas cambien a medida que el uso de sustancias se convierte en abuso y dependencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07319014.htm

13 - Algunas Pruebas para Detectar Deterioro Cognitivo Luego de un Accidente Cerebrovascular son Limitadas

Srikanth V, Thrift A, Donnan G y colaboradores

International Psychogeriatrics 18(2):295-305, Jun 2006

Debido a que el deterioro cognitivo y la demencia son secuelas importantes del accidente cerebrovascular se necesitan métodos de evaluación breves y eficientes. Las evaluaciones disponibles, como la *Cambridge Cognitive Examination*, requieren 20 minutos para su aplicación. En diversos estudios se utilizaron exámenes más breves como el *Mini Mental State Examination* (MMSE) y el *Informant Questionnaire for Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE). No obstante, su utilidad para detectar demencia entre los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular no fue adecuadamente estudiada. Además, no existen estudios sobre su validez para detectar deterioro cognitivo sin demencia (DCSD), entidad muy prevalente luego de un primer accidente cerebrovascular.

Previamente, los autores habían informado una frecuencia elevada de deterioro cognitivo en un grupo de pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular por primera vez. El seguimiento de esa cohorte permitió el diagnóstico de demencia y DCSD luego de un año, independientemente de la aplicación del MMSE estandarizado (MMSE-E) y del IQCODE. El objetivo del presente estudio fue evaluar la validez de los exámenes mencionados para detectar la presencia de DCSD y demencia en dicha cohorte de pacientes.

Los sujetos incluidos habían participado del *North-East Melbourne Stroke Incident Study* (NEMESIS). Todos tenían antecedente de un primer accidente cerebrovascular 3 meses antes del inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes con disfasia grave, trastornos auditivos o visuales. Las evaluaciones se efectuaron a los 3 y 12 meses del accidente cerebrovascular. Para evaluar a los pacientes se utilizó el MMSE-E y el IQCODE. Mediante este último se estimaron los cambios en el funcionamiento cognitivo durante los últimos 10 años. Para realizar el diagnóstico de demencia y de DCSD se efectuaron evaluaciones adicionales. La demencia fue diagnosticada a los 12 meses ante la presencia de los criterios diagnósticos correspondientes incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Se consideró que aquellos pacientes con deterioro cognitivo que no reunían los criterios mencionados presentaban DCSD.

Participaron 79 pacientes de 69 años en promedio, 47 de los cuales eran hombres. En total, 25, 39 y 15 participantes presentaban síntomas asociados con lesión del hemisferio izquierdo, derecho o bilateral, respectivamente. Se diagnosticaron 29 casos de DCSD y 8 casos de demencia.

El resultado del MMSE-E se correlacionó significativamente con la edad, los años de educación, el resultado del IQCODE, el nivel intelectual, la memoria y la capacidad espacial y ejecutiva.

Además, el IQCODE se correlacionó significativamente con la edad, la memoria y la capacidad espacial.

De acuerdo con el análisis estadístico efectuado, la combinación del MMSE-E y el IQCODE no incrementó significativamente la sensibilidad de cada evaluación por separado para diferenciar los pacientes con demencia de aquellos con DCSD. No obstante, dicha combinación aumentó moderadamente la especificidad y el valor predictivo positivo del análisis.

En cuanto a la diferenciación entre los pacientes con demencia y aquellos sin demencia mediante la combinación del MMSE-E y del IQCODE, la utilización de los puntos de corte tradicionales resultó en falta de sensibilidad y especificidad. Luego se evaluaron los resultados al considerar la presencia de enfermedad ante la positividad de uno de los dos exámenes y combinar un puntaje en el IQCODE de 3.7 con un punto de corte del MMSE-E menor o igual a 23 o 21. La sensibilidad aumentó en comparación con la observada para el MMSE-E solo y la especificidad no disminuyó de manera significativa. Al considerar la presencia de enfermedad ante el resultado positivo de ambos exámenes se observó una disminución marcada de la sensibilidad y un aumento de la especificidad.

El MMSE-E no es sensible para detectar los déficit cognitivos focales y los trastornos atencionales y del funcionamiento ejecutivo habitualmente observados en los pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular. Del mismo modo, el IQCODE fue diseñado para detectar la presencia de trastornos cognitivos graves y no resulta adecuado para diagnosticar los déficit característicos de los accidentes cerebrovasculares focales.

Ambos exámenes resultaron inadecuados para diagnosticar cuadros de demencia. Posiblemente existen factores más importantes para diagnosticar la demencia, como la edad, el nivel educativo y la gravedad del deterioro neurológico. Al utilizar el MMSE-E con un punto de corte de 21 puntos o menos o un puntaje en el IQCODE de 3.7 o más, se obtuvo un equilibrio aceptable entre la sensibilidad y la especificidad. No obstante, el valor predictivo positivo resultó moderado. Al tener en cuenta la positividad de ambos exámenes y al calcular la probabilidad de enfermedad mediante la suma de los resultados de ambos exámenes de acuerdo con sus coeficientes de regresión logística, el valor predictivo positivo y la especificidad aumentaron a expensas de la sensibilidad. Son necesarios estudios adicionales en los cuales se incluya una cantidad mayor de pacientes.

El MMSE-E y el IQCODE tienen una validez individual limitada para realizar el diagnóstico de DCSD o de demencia luego de un primer accidente cerebrovascular leve a moderado. Si bien la combinación de ambas pruebas puede contribuir al diagnóstico de demencia en estos pacientes, es improbable que sustituya a las evaluaciones neuropsicológicas más detalladas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07319015.htm

14 - Evaluar la Hostilidad y la Psicopatía es Util para Predecir la Conducta Violenta en Pacientes Esquizofrénicos

Abushua'leh K, Abu-Akel A

Psychiatry Research 143(2-3):205-211, Ago 2006

La psicopatía se asocia con una disfunción de las características interpersonales, afectivas y conductuales así como con una dificultad para acatar las normas, responsabilidades y obligaciones sociales. Además, existe una relación entre la psicopatía y el aumento del riesgo de criminalidad y violencia, características asociadas también con la esquizofrenia, aunque de un modo menos claro.

Generalmente se acepta que un individuo es psicópata si presenta un puntaje de 30 o mayor en la *Psychopathy Checklist*. No

obstante, las investigaciones acerca de la comorbilidad entre la psicopatía y la esquizofrenia efectuadas sobre la base de este criterio diagnóstico arrojaron resultados inconsistentes. Del mismo modo, los resultados de los estudios sobre la asociación entre la conducta violenta y la sintomatología tampoco fueron coherentes. Sin embargo, se halló que los pacientes agresivos presentaban más síntomas positivos y negativos y una enfermedad más grave en comparación con los sujetos no agresivos.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la sintomatología y los rasgos psicopáticos y la conducta violenta en varones esquizofrénicos. Específicamente, se llevó a cabo una comparación entre los pacientes violentos y no violentos para estimar si la conducta violenta se explicaba mejor de acuerdo con las características sintomáticas, psicopáticas o ambas.

Participaron 35 adultos de 20 a 54 años con diagnóstico de esquizofrenia que estaban hospitalizados y recibían tratamiento psiquiátrico. Se conformaron dos grupos de acuerdo con la presencia o no de antecedentes de conducta violenta. El primero estuvo formado por 19 sujetos con antecedentes de al menos tres ataques contra terceros. La evaluación clínica consistió en la aplicación de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) para evaluar el perfil sintomático general, positivo y negativo, la hostilidad y la gravedad de la enfermedad. Para evaluar la psicopatía se utilizó la *Revised Psychopathy Checklist* (PCL-R), cuya aplicación resulta en la obtención de dos factores. El factor 1 se relaciona con los aspectos emocionales e interpersonales de la psicopatía, en tanto que el factor 2 lo hace con los aspectos conductuales.

No se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a las variables sociodemográficas. No obstante, el 68% de los pacientes violentos tenía antecedentes de abuso de alcohol y sustancias, en tanto que para el grupo restante dicho porcentaje fue del 19%. De acuerdo con los resultados de la BPRS, los pacientes violentos presentaron un puntaje superior en todos los componentes. Sin embargo, la única diferencia significativa entre ambos grupos se relacionó con el componente de hostilidad, cuyo puntaje fue superior entre los pacientes violentos.

Dentro del grupo de pacientes violentos se distinguieron dos subgrupos: el primero estuvo conformado por los 12 pacientes menos sintomáticos, en tanto que el segundo estuvo integrado por 7 pacientes con un nivel sintomático alto.

En cuanto a la psicopatía, el puntaje medio total de la PCL-R así como los puntajes de los factores 1 y 2 fueron significativamente más elevados para el grupo de pacientes violentos en comparación con el grupo no violento. No se hallaron diferencias al respecto entre los subgrupos de sujetos violentos. Sólo 3 pacientes presentaron un puntaje de 30 o más en la PCL-R y, por lo tanto, reunieron los criterios diagnósticos para psicopatía. El índice de comorbilidad entre la psicopatía y la esquizofrenia fue 16% entre los pacientes violentos y 0 entre los no violentos. No obstante, al considerar un punto de corte de 26, el índice de psicopatía aumentó considerablemente hasta un 42%. Todos los casos pertenecieron una vez más al grupo de pacientes violentos.

De acuerdo al análisis de regresión logística efectuado, el antecedente de abuso de alcohol y drogas fue la única variable sociodemográfica que predijo significativamente la violencia. También se halló que el componente de hostilidad de la BPRS y el factor 2 de la PCL-R predijeron significativamente la violencia.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el puntaje total asociado con la psicopatía del grupo de pacientes violentos fue significativamente mayor en comparación con lo hallado entre los no violentos. Además, los sujetos violentos presentaron un puntaje promedio significativamente superior en relación con los componentes interpersonal y conductual (factores 1 y 2, respectivamente) de la escala de psicopatía. Estos resultados coinciden con lo informado previamente y sugieren la existencia de una asociación entre las características psicopáticas y la violencia en los hombres esquizofrénicos.

De acuerdo con el análisis de regresión efectuado, el componente de hostilidad de la BPRS y el componente conductual (factor 2) de la PCL-R son predictores significativos de violencia entre los hombres esquizofrénicos. No obstante,

ambos factores predictivos son diferentes ya que la BPRS evalúa el estado del paciente mientras que la PCL-R brinda información acerca del funcionamiento del sujeto a largo plazo. La probabilidad de conducta violenta entre los hombres esquizofrénicos con un perfil psicopático alto es elevada aun ante un puntaje de hostilidad bajo. En cambio, entre los sujetos con un perfil psicopático bajo la probabilidad de violencia sería más elevada ante un puntaje muy alto en el componente de hostilidad de la BPRS. Es interesante señalar que a pesar de que entre los pacientes violentos se distinguieron dos subgrupos con niveles de síntomas significativamente diferentes, la probabilidad de conducta violenta fue elevada para ambos.

La utilización de la BPRS para predecir el antecedente de violencia plantea un problema ya que no se puede determinar si el paciente estaba asintomático en el momento de cometer un acto de violencia o si existió una relación causal entre los síntomas y la violencia. Además, la medicación afectaría el nivel sintomático. No obstante, estos hallazgos destacan la necesidad de evaluar la asociación entre las características del paciente esquizofrénico y la violencia. Entre dichas características se incluyen los signos clínicos de hostilidad, desconfianza y falta de cooperación y los rasgos de la personalidad psicopática. A propósito, la psicopatía se correlaciona negativamente con la edad lo cual no concuerda con su concepción como un rasgo. Esto podría deberse a que la disminución de la psicopatía con la edad se relaciona con la ausencia de síntomas conductuales, como la impulsividad, entre los sujetos mayores.

La conducta violenta entre los varones esquizofrénicos con un perfil psicopático elevado no necesariamente disminuye con la mejoría de la enfermedad. Esto se debe a que la probabilidad de cometer actos violentos es elevada a pesar de que el puntaje asociado con la hostilidad sea bajo. No obstante, la violencia declinaría entre los que no presentan dicho perfil. Esto puede ser de utilidad para evaluar el efecto del tratamiento farmacológico de la agresión entre los pacientes con esquizofrenia. Se informó que la administración de neurolépticos disminuye la violencia asociada con los síntomas psicóticos durante la primera semana de tratamiento. Es importante considerar el perfil psicopático y sintomático para evaluar los resultados del tratamiento antiagresivo ya que la probabilidad de cometer actos de violencia puede ser elevada, sin importar la presencia de remisión.

Tanto el componente de hostilidad de la BPRS como el factor 2 de la PCL-R son determinaciones útiles para evaluar la probabilidad de comportamiento violento entre los hombres esquizofrénicos. La BPRS es un indicador situacional, en tanto que la PCL-R es un indicador a largo plazo de la probabilidad de conducta violenta. Sin embargo, entre los hombres esquizofrénicos la violencia está asociada más probablemente con las características de la personalidad que con la enfermedad en sí. La mejoría sintomática no reduciría la probabilidad de cometer actos violentos entre los pacientes con un perfil psicopático elevado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07319016.htm

15 - Relación entre las Disfunciones Neuropsicológicas y la Ausencia de Conciencia de Enfermedad en los Pacientes Psicóticos

Aleman A, Agrawal N, Morgan K, David A

British Journal of Psychiatry 189:204-212, Sep 2006

La ausencia de introspección o crítica (por ej. la falta de conciencia de enfermedad) es una característica frecuente de los pacientes esquizofrénicos y psicóticos en general. Se asocia con dificultades para el cumplimiento del tratamiento, deterioro del

desempeño global y con la gravedad del cuadro, recurrencias y resultados desfavorables. Se propuso que existe una relación entre la falta de introspección y los trastornos del funcionamiento de la corteza frontal. En cuanto a la asociación entre la ausencia de conciencia de enfermedad y los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas, los hallazgos son incoherentes.

En este metanálisis se incluyeron estudios sobre introspección y cognición con el objetivo de sintetizar e integrar los datos publicados y estimar la presencia de alguna asociación. Se evaluó la relación entre la introspección y la disfunción intelectual general o cognitiva prefrontal. Por último, los autores estimaron la influencia de los diferentes componentes del constructo de la introspección e indicadores sobre la relación entre esta última y la cognición.

Se efectuó una búsqueda que resultó en la selección de 35 estudios en los cuales se incluyeron pacientes psicóticos. La introspección se midió mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), el *Present State Examination* (PSE), la *Schedule for the Assessment of Insight* (SAI), la *Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder* (SUMD) o el *Insight and Treatment Attitudes Questionnaire* (ITAQ). Se definieron 5 dominios cognitivos. El primero de ellos fue la cognición total, que se evaluó mediante la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS), el *Mini Mental State Examination* (MMSE), el *National Adult Reading Test* (NART), el *Trail Making Test*, el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) y mediciones de la atención, memoria y fluidez verbal. En segundo lugar se evaluó el cociente intelectual, principalmente estimado mediante la WAIS y, en tercer lugar, la memoria. El cuarto dominio fue el funcionamiento ejecutivo frontal, que se estimó mediante el *Trail Making Test B*, la fluidez verbal y el WCST. Por último, se analizaron los resultados del WCST por separado ya que se sugirió una asociación específica entre la perseverancia, evaluada mediante dicho examen, y la introspección inadecuada.

De acuerdo con el análisis de 35 estudios, que incluyeron 2 354 participantes en total, la magnitud media de efecto para la relación entre la introspección y todos los indicadores de cognición fue 0.17. No se halló heterogeneidad entre los estudios en relación con la magnitud de efecto. En cuanto al cociente intelectual, la magnitud media de efecto fue 0.14. La magnitud de efecto relacionada con los indicadores de memoria no resultó significativa. Para los indicadores de funcionamiento ejecutivo frontal y el análisis aislado del WCST, las magnitudes medias de efecto fueron 0.19 y 0.23, respectivamente. Se halló una diferencia significativa entre la magnitud de efecto del cociente intelectual y del WCST y entre el funcionamiento ejecutivo frontal y la memoria.

En el siguiente análisis se incluyeron solamente los estudios efectuados con pacientes esquizofrénicos. La magnitud media de efecto para la relación entre la introspección y la cognición varió entre 0.19 para el funcionamiento ejecutivo y 0.28 para la memoria. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la magnitud de efecto para el funcionamiento ejecutivo y para la memoria, la cual osciló entre 0.19 y 0.28, respectivamente. No se encontraron discrepancias significativas entre las diferentes magnitudes de efecto. En contraste con el análisis de las psicosis en general, la relación entre el WCST y la introspección no resultó tan sólida como la asociación entre el cociente intelectual y la introspección. La correlación entre la memoria y la introspección resultó significativa.

Por último, se evaluó la asociación entre las diferentes escalas de introspección y la cognición. En lo que se refiere a la cognición en general, las correlaciones medias oscilaron entre 0.15 para la PANSS y 0.28 para el ITAQ. No obstante, no se hallaron diferencias significativas de magnitud de efecto. La correlación media entre el WCST y la SUMD fue 0.28, en tanto que con la SAI resultó 0.14. Esta diferencia tampoco resultó significativa.

De acuerdo con los resultados del presente metanálisis, la magnitud de la relación entre la introspección y el funcionamiento cognitivo general fue pequeña pero estadísticamente significativa. Entre los pacientes con trastornos

psicóticos en general, la relación entre los resultados del WCST y la introspección fue significativamente más sólida en comparación con aquella entre el cociente intelectual y la introspección.

Durante los últimos años se discutió si la falta de introspección en los trastornos psicóticos puede explicarse por la presencia de una disfunción neuropsicológica. Dada la asociación entre la introspección y el funcionamiento cognitivo general hallada en el presente estudio, la interpretación y atribución de las experiencias mentales anómalas se encuentra obstaculizada por los trastornos cognitivos. La falta de introspección en los pacientes psicóticos forma parte tanto de la psicopatología como de la disfunción cognitiva. Existe una tendencia a confundir la introspección con la cognición, por lo cual ambos parámetros deben ser evaluados por separado.

Entre los pacientes psicóticos, la asociación entre los resultados del WCST y la introspección fue significativamente más fuerte en comparación con su asociación con el cociente intelectual. En consecuencia, la perseverancia tendría un papel específico. El resultado del WCST sería relevante en cuanto a los mecanismos cognitivos de introspección. La flexibilidad cognitiva es importante ya que permitiría a los individuos evaluar las propias percepciones, pensamientos y conductas relacionados con el conocimiento de los síntomas de su enfermedad mental. Se informó una fuerte correlación entre la introspección y los errores de perseverancia en comparación con indicadores más generales de abstracción. La dificultad para cambiar la disposición cognitiva y monitorear respuestas erróneas ocasionaría alteraciones de la introspección. Además, aunque la perseverancia es conocida como un proceso cognitivo clave durante la realización del WCST, el proceso cognitivo subyacente no se comprende con claridad.


Se halló una asociación fuerte entre el WCST y la introspección en los pacientes psicóticos en general comparada con aquella entre el cociente intelectual y la introspección. No obstante, dicha diferencia no se detectó al analizar a los sujetos esquizofrénicos por separado. Esto puede ser atribuido a la gran magnitud de efecto del cociente intelectual entre estos pacientes. La presencia de síntomas negativos y un deterioro intelectual más prominentes en la esquizofrenia en comparación con lo observado en otros trastornos psicóticos puede ser responsable de la correlación entre el cociente intelectual y la introspección. Es decir, se requiere cierto nivel intelectual para que la persona pueda reflexionar y observar lo que experimenta.

Las diferencias observadas entre los pacientes esquizofrénicos y psicóticos en general podrían reflejar el hecho de que en las psicosis menos graves sólo habría una alteración del funcionamiento ejecutivo y atencional. En cambio, los sujetos esquizofrénicos presentarían un trastorno cognitivo generalizado. En consecuencia, sólo existiría una asociación entre la introspección y las funciones cognitivas deterioradas.

En lo que se refiere a la aplicación de diferentes escalas para la evaluación de la introspección, es decir, PANSS, SAI, SUMD e ITAQ, las magnitudes de efecto no difirieron significativamente. Esto coincide con lo informado en estudios previos. Por último, la metacognición sería un mediador entre los déficit cognitivos básicos y la falta de introspección, más relevante que los déficit cognitivos en sí.

Las disfunciones neuropsicológicas, especialmente del cambio de la disposición cognitiva y de monitoreo, contribuyen con la falta de introspección observada entre los pacientes psicóticos. Son necesarios estudios adicionales acerca de su relación específica con las diferentes dimensiones de la introspección y del papel de las funciones metacognitivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07319017.htm

 Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

16 - Asociación entre los Cambios Estructurales de la Sustancia Gris y las Anomalías Físicas Menores en Pacientes Psicóticos

Dean K, Fearon P, Dazzan P y colaboradores

British Journal of Psychiatry 189:221-228, Sep 2006

Las anomalías físicas menores (AFM) son defectos sutiles ubicados en la cabeza, cara, manos y pies, resultantes de alteraciones del desarrollo ectodérmico durante las primeras etapas del embarazo. Los pacientes esquizofrénicos presentan excesivas AFM. Esto apoya la idea de la relación entre la enfermedad y el neurodesarrollo ya que el cerebro tiene un origen ectodérmico.

Este estudio tuvo por objeto evaluar las AFM y la sustancia gris cerebral de los pacientes que presentaron un primer episodio psicótico mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de alta resolución. Se estudió la totalidad del cerebro para detectar diferencias leves y se empleó una escala de detección de AFM en pacientes esquizofrénicos. Los autores predijeron la existencia de asociaciones entre las AFM y el volumen de regiones de sustancia gris cortical y subcortical importantes en relación con la patogenia de la psicosis.

Los 60 participantes formaban parte del estudio epidemiológico *Aethiology and Ethnicity in Schizophrenia and Other Psychoses* (AESOP). Todos tenían entre 16 y 65 años, residían en Londres y presentaban un primer episodio psicótico. El grupo de referencia estuvo conformado por 43 sujetos apareados en edad, sexo y raza con los participantes del grupo en estudio. Para entrevistar a los pacientes se utilizó la *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN). Se efectuaron diagnósticos de acuerdo con los criterios incluidos en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). El cociente intelectual de los participantes fue estimado mediante el *National Adult Reading Test* (NART).

Se consideró la raza y la duración de la enfermedad no tratada, y la presencia de signos neurológicos leves fue evaluada mediante la *Neurological Evaluation Scale*. Las AFM fueron evaluadas mediante la escala de Lane, la cual incluye una estimación de la simetría facial y otras mediciones de la cabeza y cara y características dismórficas como la presencia de pliegues epicánticos. Por último, se estimó la asociación entre dichas anomalías y los hallazgos efectuados mediante RMN.

El puntaje total relacionado con las AFM de los pacientes presentó una distribución normal. El grupo de referencia tuvo un puntaje significativamente inferior, como era de esperarse. Las anomalías fundamentalmente detectadas entre los pacientes se relacionaron con la boca, las orejas y la simetría facial. También se observaron anomalías menos frecuentes en las cejas, ojos y nariz. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a las AFM de acuerdo con el sexo, el diagnóstico, la raza o el tipo de medicación prescrita. Se observó una asociación positiva entre el puntaje total relacionado con las AFM y el correspondiente a los síntomas. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa con la edad, la duración de la psicosis no tratada, los años de educación, el cociente intelectual, los signos neurológicos o la dosis de antipsicóticos.

Se detectó una asociación entre el puntaje total de AFM, 3 grupos de déficit de sustancia gris (circunvolución frontal medial y superior derecha e izquierda y precúneo derecho hasta la circunvolución poscentral y el lóbulo paracentral) y 4 grupos de exceso de sustancia gris (núcleo lenticular izquierdo y derecho, tálamo izquierdo hasta el pulvinar y circunvolución lingual derecha). Las asociaciones halladas no se modificaron al tener en cuenta el tipo, la duración y las dosis de antipsicóticos o los síntomas que presentaban los pacientes. No obstante, se halló una asociación significativa entre el puntaje de AFM y los síntomas.

El puntaje total de AFM se asoció con una disminución del volumen de la sustancia gris de la corteza prefrontal y precúneo y con un exceso de volumen en los ganglios basales, tálamo y circunvolución lingual. La escala empleada para evaluar las

anomalías fue diseñada especialmente para ser utilizada en pacientes psicóticos. Debido a que en los estudios previos al respecto se efectuaron mediciones cerebrales globales, la comparación de los resultados se vio limitada. Sin embargo, en coincidencia con la presente investigación, no se encontraron asociaciones significativas entre las determinaciones globales del volumen cerebral total o ventricular y las AFM.

Las áreas destacadas en el análisis regional efectuado se asociaron previamente con la presencia de psicosis. Los principales grupos de déficit se localizaron en la corteza prefrontal, un área con funciones ejecutivas o moduladoras importantes en relación con la conducta y la cognición. Se halló que los déficit relacionados con dichas funciones son característicos de las psicosis. Además, en varios estudios efectuados mediante RMN en pacientes crónicos o que presentaban un primer episodio psicótico se demostró la reducción del volumen de los lóbulos frontales, especialmente de la región prefrontal. En coincidencia, se informó una disminución del volumen frontal en asociación con la presencia de trastornos de integración de la información. Dichos hallazgos sumados a la asociación entre el puntaje de AFM y la reducción del volumen prefrontal detectada sugieren la presencia de un desarrollo anormal del lóbulo frontal previo al nacimiento en un subgrupo de pacientes psicóticos. Esto se vio reflejado en los problemas del funcionamiento ejecutivo y de la integración sensorial.

Asimismo, se halló una asociación entre el puntaje total de AFM y la reducción del volumen de sustancia gris del precúneo, área activada durante la realización de tareas visuoespaciales y de comprensión del lenguaje. Las áreas cerebrales relacionadas con la integración de los estímulos y con el lenguaje estarían especialmente afectadas en los pacientes esquizofrénicos. También se halló una asociación entre el puntaje de AFM y el aumento del volumen de la sustancia gris en el núcleo lenticular y el tálamo. Este agrandamiento se relacionaría con el uso de antipsicóticos. No obstante, al tener en cuenta el tratamiento antipsicótico, los resultados no se modificaron. Es posible que los sujetos con un exceso de AFM sean más vulnerables a los efectos de los antipsicóticos sobre las estructuras subcorticales. Además, los ganglios basales y el tálamo serían regiones de vulnerabilidad para la psicosis. Es posible que los participantes con excesivas AFM y síntomas más graves tuvieran mayores probabilidades de recibir antipsicóticos y esto se viera reflejado en el agrandamiento de los ganglios basales. Finalmente, se halló una asociación entre el exceso de AFM y el aumento de volumen de la circunvolución lingual, área de la corteza visual de asociación relacionada con la atención visual que es anormal en las psicosis. Esto se relacionaría con la presencia de síntomas perceptuales de naturaleza visual.

La asociación entre las AFM y las anomalías estructurales cerebrales puede ser de utilidad para definir el origen temporal de estas últimas. Dado que las AFM se originan durante el embarazo, los trastornos cerebrales asociados con su exceso también tendrían su origen en dicho período. Los factores etiológicos ambientales o genéticos que actúan durante el primer trimestre de gestación afectarían el desarrollo facial y cerebral, principalmente del lóbulo temporal medial, tálamo y cortezas prefrontal y temporoparietal. Se halló que la desnutrición materna, la infección por influenza o rubéola, la exposición al cortisol asociada con el estrés o la depresión de la madre y las complicaciones obstétricas son factores que pueden actuar durante el primer trimestre del embarazo.

El puntaje total de AFM se asociaría con la disminución del volumen prefrontal y con el aumento del volumen de los ganglios basales en los pacientes que presentan un primer episodio psicótico. Esto destaca la importancia de los factores de riesgo que actúan durante el embarazo y la presencia de anomalías cerebrales prenatales importantes en relación con la patogenia de las psicosis, lo cual amerita estudios adicionales al respecto.