

## 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- La Psicoterapia Focalizada en el Trauma es de Utilidad para los Pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático

Bisson J, Ehlers A, Turner S y colaboradores

**British Journal of Psychiatry** 190:97-104, Feb 2007

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) crónico es frecuente entre los sujetos que experimentaron un suceso excepcionalmente amenazador y angustiante. Previamente se informó la efectividad de diferentes tratamientos psicológicos. No obstante, algunas de las revisiones se llevaron a cabo sobre la base de estudios no controlados, entre otras limitaciones. Actualmente existe una cantidad suficiente de estudios aleatorizados y controlados sobre los tratamientos psicológicos para los pacientes con TEPT. En consecuencia, los autores efectuaron una revisión sistemática y un metanálisis con el objeto de evaluar la eficacia de los tratamientos psicológicos para disminuir los síntomas de los pacientes con TEPT crónico. Asimismo, se comparó la efectividad de diferentes estrategias psicoterapéuticas.

Fue llevada a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática para hallar estudios controlados y aleatorizados sobre los tratamientos psicológicos para los pacientes con TEPT crónico. Sólo se incluyeron aquellos en los cuales los síntomas de TEPT eran el motivo principal de tratamiento. Todos los participantes habían presentado síntomas de TEPT durante al menos los 3 meses siguientes al suceso traumático y al menos el 70% de ellos había recibido el diagnóstico de TEPT. Los síntomas se evaluaron mediante una escala reconocida. Los participantes debían tener más de 16 años y el estudio debía incluir datos correspondientes a las etapas previas y posteriores al tratamiento. No se tuvo en cuenta el tipo de suceso traumático. La duración mínima de los síntomas fue de 1 mes. Se consideraron 3 determinaciones principales de eficacia: persistencia del diagnóstico de TEPT, gravedad de los síntomas según el criterio del evaluador y gravedad de los síntomas según la apreciación del paciente.

Se incluyeron 38 estudios, en 25 de los cuales se evaluó la terapia cognitivo conductual focalizada en el trauma (TCCFT). En 12 trabajos fue evaluado el método de movimientos oculares de desensibilización y reprocesamiento (EMDR) y en 7 estudios se analizó el de manejo del estrés. Entre las demás terapias evaluadas se incluyó la terapia cognitivo conductual grupal (TCCG). En todos los casos se efectuaron comparaciones frente a otras intervenciones psicológicas y a una lista de espera.

En general, la TCCFT y el EMDR resultaron más efectivos en comparación con la lista de espera o el grupo de referencia para todas las determinaciones de eficacia. El manejo del estrés también resultó positivo para ciertas determinaciones de eficacia. El resto de las terapias fueron menos efectivas. Si bien en ninguno de los estudios se declararon los efectos adversos de las terapias, se informaron los índices de abandono del tratamiento.

En un estudio sobre EMDR sólo se incluyeron veteranos de Vietnam. Los resultados fueron menos positivos respecto de la disminución de la gravedad de los síntomas en comparación con el resto de los trabajos. Los estudios sobre EMDR en los cuales sólo se incluyeron mujeres arrojaron resultados favorables en comparación con la lista de espera respecto de la disminución de la gravedad del cuadro similares a los informados en el resto de los trabajos sobre EMDR. Los resultados de los estudios sobre TCCFT en los cuales sólo se incluyeron mujeres fueron superiores en comparación con el

resto de los trabajos acerca de la TCCFT. Por último, aquellos trabajos sobre TCCFT en los cuales se empleó un análisis por intención de tratar mostraron resultados más favorables en comparación con el resto de los estudios al respecto.

La TCCFT presentó beneficios clínicos significativos en comparación con la lista de espera o las terapias habituales respecto de todos los síntomas de TEPT evaluados. En cuanto a sus efectos sobre los síntomas de ansiedad y depresión, la información fue limitada. Los datos sobre la utilidad del EMDR no fueron tan consistentes como los relacionados con la TCCFT en términos de cantidad de estudios y certidumbre de beneficio clínico. Además, no abundó información acerca de la superioridad del EMDR y la TCCFT frente a los tratamientos de apoyo. No obstante, es muy improbable que su efectividad se deba a factores inespecíficos como la atención.

Los datos acerca de las técnicas de manejo del estrés y la TCCG fueron escasos. En cuanto a las terapias de apoyo, psicodinámicas y de hipnosis focalizadas en aspectos actuales o pasados de la vida del paciente y no en el trauma, no se observaron efectos significativos sobre los síntomas de TEPT. Sin embargo, esto podría deberse a la escasa cantidad de estudios al respecto y no a la falta de efectividad del tratamiento. Los tratamientos relacionados con los mejores resultados, es decir, el EMDR y la TCCFT, se focalizan en el trauma y evalúan específicamente los disturbios mnésicos relacionados con el suceso traumático, el significado personal de dicho suceso y sus consecuencias. La comparación entre ambas estrategias no arrojó ventajas significativas para alguna respecto de la otra.

Se observó una diversidad clínica considerable entre los trabajos incluidos. Asimismo, la calidad de los estudios y las características del grupo de referencia también fueron heterogéneas. Desafortunadamente, en ninguno de los trabajos se informaron datos acerca de los efectos adversos del tratamiento; aunque, en la mayoría de los estudios se consignaron las interrupciones observadas en cada grupo. Los índices de abandono del tratamiento pueden estar influenciados por diferentes factores, como su tolerabilidad. No se observaron diferencias al respecto entre las diferentes terapias. Ciertos pacientes presentan dificultades para comprometerse completamente con la psicoterapia debido a que implica un compromiso emocional y una inversión de tiempo. Además, algunos sujetos con TEPT pueden tener dificultades para relatar los sucesos traumáticos y la reexperimentación inicial puede resultar negativa. Los índices de abandono superiores al 30% informados en ciertos estudios sugieren que los tratamientos activos no siempre son aceptados por los pacientes. En esos casos puede ser necesario destinar algunas de las sesiones iniciales para generar una relación terapéutica de confianza y lograr la estabilización emocional antes de centrarse en el suceso traumático.

De acuerdo con los resultados, los tratamientos psicológicos focalizados en el trauma son efectivos para los individuos con TEPT crónico. La duración de dichos tratamientos oscila entre 8 y 12 sesiones. Cada paciente con TEPT crónico debería recibir una psicoterapia focalizada en el trauma. No obstante, no todos los sujetos con TEPT crónico se beneficiarán y, en consecuencia, es necesario considerar alternativas como el aumento de la cantidad de sesiones, un enfoque terapéutico diferente y el complemento farmacológico. Recientemente se sugirió que las intervenciones farmacológicas son menos efectivas en comparación con las intervenciones psicológicas focalizadas en el trauma. En consecuencia, deben ser consideradas como opciones de segunda línea.

## 12 - Existen Correlaciones Significativas entre las Características de la Personalidad y la Calidad de Vida

Masthoff E, Trompenaars F, De Vries J y colaboradores

*Psychiatry Research* 149(1-3):81-88, Ene 2007

La calidad de vida es un parámetro importante para evaluar los resultados de las intervenciones terapéuticas que resulta de la interacción entre factores internos y externos. La personalidad es uno de los factores internos más importantes respecto de la calidad de vida o de conceptos relacionados, como la satisfacción y el bienestar, y los pacientes con trastornos de la personalidad tienen en general una mala calidad de vida.

Existen dos esquemas principales para describir la personalidad: los modelos categóricos y los modelos dimensionales. Los modelos categóricos facilitan la toma de decisiones terapéuticas y simplifican la comunicación entre los profesionales. Los modelos dimensionales definen dimensiones continuas de la conducta y permiten especificar las diferencias individuales como variaciones cuantitativas dentro de esas dimensiones. De este modo se caracteriza el nivel de prominencia y adaptabilidad de los rasgos de la personalidad y no su mera presencia o ausencia. Es decir, los modelos dimensionales brindan más información sobre los pacientes en comparación con los categóricos.

Existen diferentes modelos dimensionales para describir la personalidad. Uno de ellos es el modelo de los cinco factores que comprende las siguientes dimensiones: neuroticismo, extraversión, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad. Dichas dimensiones subyacen tanto a las características normales como anormales de la personalidad. Otro modelo es el de siete factores de Cloninger, que incluye cuatro dimensiones de temperamento (búsqueda de novedad, evitación del daño, dependencia de la recompensa y perseverancia) y tres dimensiones de carácter (autonomía, cooperación y autotranscendencia).

Se llevaron a cabo diferentes estudios sobre la relación entre las dimensiones de la personalidad incluidas en el modelo de los cinco factores y la calidad de vida, y se halló una relación entre ciertas características de la personalidad y la felicidad y el bienestar. Por ejemplo, la extraversión y el neuroticismo predecirían la presencia de emociones positivas y negativas y contribuirían con el bienestar subjetivo. En los estudios en los cuales se analizó la relación entre la calidad de vida y el modelo de Cloninger se informó que la búsqueda de novedad, la dependencia de la recompensa, la autonomía y la cooperación se asociaron positivamente con la calidad de vida. En cambio, la evitación del daño se asoció en forma negativa.

En general, los estudios sobre la relación entre los modelos dimensionales de la personalidad y la calidad de vida se efectuaron sobre la base del modelo de los cinco factores. En cambio, el modelo de Cloninger se incluyó en pocos trabajos. Además, en la mayoría de los estudios se incluyeron participantes sanos, lo cual limita la aplicación de los resultados en la práctica clínica psiquiátrica.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre el modelo de los cinco factores, el modelo de Cloninger y la calidad de vida en pacientes psiquiátricos ambulatorios. Con respecto al modelo de los cinco factores, los autores propusieron que la extraversión se correlacionaría significativamente con el bienestar psicológico, en tanto que el neuroticismo estaría correlacionado en forma negativa con dicha dimensión de calidad de vida. En cuanto al modelo de Cloninger, los investigadores propusieron que la autonomía y la evitación del daño se correlacionarían de manera positiva y negativa, respectivamente, con la calidad de vida. Es decir, las dimensiones de la personalidad darían cuenta de una varianza considerable de la calidad de vida.

Participaron 495 pacientes ambulatorios holandeses de 21 a 50 años atendidos en un centro comunitario de salud mental

ubicado en la ciudad de Tilburg. El 44.2% de los participantes era de sexo masculino y tenía una edad promedio de 34.6 años, y las pacientes de sexo femenino tenían, en promedio, 32.6 años. Se llevaron a cabo dos entrevistas semiestructuradas con el objetivo de obtener los diagnósticos correspondientes a los ejes I y II del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Para efectuar los diagnósticos del eje I se empleó la *Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN). Los diagnósticos del eje II se realizaron mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders* (SCID-II). La calidad de vida se evaluó subjetivamente mediante la subescala de calidad de vida y de salud del WHOQOL-100. Las dimensiones de la personalidad se evaluaron con el inventario de la personalidad NEO-PI-R y el *Temperament and Character Inventory* (TCI) de Cloninger.

Los diagnósticos más frecuentes del eje I fueron el trastorno del estado de ánimo, el trastorno relacionado con el uso indebido de sustancias, los trastornos de ansiedad y el trastorno adaptativo, entre otros. En cuanto a los trastornos del eje II, algunas de las entidades más frecuentes fueron el trastorno de la personalidad por evitación, histriónico, antisocial y límite. La edad se correlacionó significativamente con los dominios de extraversión y franqueza del NEO-PI-R y con los dominios de cooperación y búsqueda de novedad del TCI.

Se hallaron correlaciones significativas entre los dominios de neuroticismo, extraversión y responsabilidad del NEO-PI-R y los cuatro dominios incluidos del WHOQOL-100 (salud física, salud psicológica, relaciones sociales y medio ambiente). El neuroticismo y la extraversión presentaron la correlación más sólida con la salud psicológica. También se hallaron correlaciones significativas entre todos los dominios del WHOQOL-100 y los dominios del TCI evitación del daño y autonomía. La correlación negativa más importante se observó entre la evitación del daño y la salud psicológica, en tanto que la correlación positiva más importante fue la observada entre la autonomía y la salud psicológica.

La varianza de la calidad de vida se relacionó con los resultados del NEO-PI-R y del TCI. No obstante, los dominios del TCI, especialmente la autonomía, dieron cuenta de una proporción mayor de varianza en comparación con los dominios del NEO-PI-R. La edad se relacionó con la varianza de los dominios de salud física y relaciones sociales. El sexo no se asoció con la varianza de la calidad de vida.

Se hallaron correlaciones positivas significativas entre la evitación del daño, la cooperación y la autonomía determinadas mediante el TCI y el neuroticismo, la amabilidad y la responsabilidad determinados mediante el NEO-PI-R, respectivamente. Asimismo, se observaron correlaciones negativas entre la evitación del daño y la autonomía determinadas mediante el TCI y la extraversión y el neuroticismo determinados mediante el NEO-PI-R, respectivamente.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, se hallaron algunas correlaciones significativas entre la edad y los dominios del NEO-PI-R y del TCI. No obstante, éstas fueron débiles. Conforme lo esperado, los componentes del modelo de cinco factores neuroticismo y extraversión presentaron la relación negativa y positiva más fuerte con la calidad de vida, respectivamente. Los resultados coinciden con lo observado en estudios previos. Ambos factores constituyen fuertes correlatos de la personalidad relacionados con el bienestar. También se halló que la responsabilidad determinada mediante el NEO-PI-R se correlacionó positivamente con la calidad de vida. En cambio, la apertura y amabilidad no se relacionaron significativamente con la calidad de vida.

En cuanto a los dominios del TCI, la evitación del daño y la autonomía presentaron las mayores correlaciones negativa y positiva, respectivamente, con la calidad de vida. Esto confirma lo propuesto por los autores. Los hallazgos son comparables con lo informado en otros estudios en los cuales se señaló que la búsqueda de novedad se asocia con una mejor calidad de vida, salud física y más sentimientos positivos. Según el análisis de regresión llevado a cabo, los dominios del

TCI, en comparación con los dominios del NEO-PI-R, dieron cuenta de una mayor varianza de todas las dimensiones de calidad de vida. En cambio, la edad sólo explicó una pequeña proporción de la varianza y el sexo no tuvo ninguna influencia. Aún no existe una explicación clara de la superioridad del TCI en lo que respecta a la varianza de la calidad de vida.

Existen correlaciones significativas entre la calidad de vida y las características de la personalidad. Estas últimas dan cuenta de una gran proporción de la varianza de la calidad de vida. Se recomienda prestar atención a las dimensiones de la personalidad a la hora de efectuar procedimientos diagnósticos, terapéuticos y de evaluación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07730013.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730013.htm)

### 13 - Utilidad de la Terapia de Autoayuda Basada en Internet con Contacto Mínimo con el Profesional para los Sujetos con Fobia Social

Carlbring P, Gunnarsdóttir M, Furmark T y colaboradores

British Journal of Psychiatry 190:123-128, Feb 2007

Si bien existen tratamientos psicosociales efectivos para los pacientes con fobia social, pocos sujetos buscan ayuda ya que temen pasar vergüenza. En consecuencia, lograr un aumento de la accesibilidad del tratamiento psicológico constituye un desafío. Recientemente se introdujeron estrategias de autoayuda basadas en internet con contacto mínimo con el profesional por medio del correo electrónico. Si bien los resultados son promisorios, la adhesión al tratamiento es inadecuada. El propósito del presente estudio fue mejorar el cumplimiento mediante el agregado de llamados telefónicos semanales breves al programa de autoayuda basado en internet.

Participaron sujetos de 18 años como mínimo que fueron seleccionados mediante una entrevista telefónica. En su transcurso se aplicó el *Social Phobia Screening Questionnaire* (SPSQ), la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) y se realizaron preguntas adicionales sobre los antecedentes terapéuticos. Los pacientes debían reunir los criterios para el diagnóstico de fobia social incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Además, debían tener un puntaje en la MADRS menor de 31 y un puntaje en el ítem de dicha escala relacionado con el suicidio menor de 4, entre otros requisitos. Los participantes fueron divididos en 2 grupos para recibir el tratamiento o ser incluidos en una lista de espera. Los resultados se determinaron mediante las siguientes escalas de ansiedad social: *Liebowitz Social Anxiety Scale Self-Report Version* (LSAS-SR), *Social Phobia Scale* (SPS), *Social Interaction Anxiety Scale* (SIAS) y *Social Phobia Screening Questionnaire* (SPSQ). En segundo lugar, se evaluó la ansiedad en general, la depresión y la calidad de vida mediante el *Beck Anxiety Inventory* (BAI), la MADRS y el *Quality of Life Inventory* (QoLI).

Los integrantes del grupo de referencia no recibieron tratamiento y permanecieron en una lista de espera. El grupo restante recibió la terapia de autoayuda basada en internet con contacto mínimo con el profesional mediante correo electrónico suplementada con llamados telefónicos breves semanales. El tratamiento se basó en un método cognitivo conductual ya existente adaptado a internet. La estrategia se dividió en 9 módulos, cada uno de los cuales incluyó información, ejercicios, una prueba interactiva y diferentes preguntas. Se solicitó a los pacientes que describieran su experiencia, las secciones de cada módulo que considerasen más importantes, sus pensamientos y los resultados de los

ejercicios de exposición. Las preguntas se efectuaron para estimular el aprendizaje y permitir que los terapeutas evaluaran la asimilación del material por parte de los participantes. Por último, los pacientes debían enviar al menos un mensaje por módulo para participar de un grupo de discusión sobre un tema predeterminado. Las respuestas a las tareas para realizar en el hogar fueron dadas en un lapso de 24 horas a partir del envío de la pregunta del paciente por correo electrónico. Asimismo, se evaluó la capacidad de éste para continuar con la terapia. El acceso al módulo siguiente se facilitó mediante una contraseña. El propósito de los llamados fue generar una reacción positiva y responder a las inquietudes de los participantes relacionadas con los módulos. El contacto total del terapeuta con cada participante fue de 2.5 horas.

De un total de 29 sujetos, 27 participantes completaron los 9 módulos durante las 9 semanas de tratamiento. El grupo de referencia estuvo integrado por 28 individuos. No se observaron diferencias significativas entre dicho grupo y el de tratamiento antes de que este último se iniciara. De acuerdo con los resultados de las determinaciones principales y secundarias de eficacia efectuadas, el grupo tratado mejoró significativamente luego de la terapia. En cambio, el grupo de referencia no mejoró. Asimismo, luego del tratamiento el grupo tratado presentó niveles inferiores de ansiedad social en todas las escalas empleadas en comparación con el grupo de referencia. No obstante, no se observaron diferencias entre ambos grupos en los resultados del QoLI.

Veintiocho de los 29 integrantes del grupo que recibió tratamiento respondieron al cuestionario de seguimiento luego de un año. De acuerdo con los resultados, se observaron diferencias significativas entre los puntajes correspondientes al período previo al tratamiento y al seguimiento. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los resultados obtenidos luego del tratamiento y en el cuestionario de seguimiento, con excepción del resultado del QoLI.

Los participantes que recibieron la terapia de autoayuda basada en internet con contacto mínimo telefónico con el profesional presentaron una mejoría significativa en todas las determinaciones empleadas. Esto no se observó para los integrantes del grupo de referencia. Específicamente, se observaron mejorías del nivel de ansiedad social, temor, evitación, depresión y ansiedad generalizada. Si bien las diferencias en la calidad de vida fueron marcadas, no resultaron significativas. Esto puede deberse a la presencia de un error de tipo II o a que el período de tratamiento fue demasiado breve como para afectar la calidad de vida. Es más, la evaluación de seguimiento realizada luego de un año arrojó resultados significativamente más positivos.

El agregado de contactos telefónicos semanales con los pacientes resultó en una adhesión al tratamiento considerablemente mayor en comparación con lo informado en un estudio previo al respecto, en el cual no se incluyeron llamados telefónicos. No obstante, es necesario efectuar comparaciones directas acerca del valor relativo de la interacción telefónica con el terapeuta. En el futuro se deberían realizar estudios de comparación frente a otros tratamientos para estimar la especificidad de la terapia de autoayuda basada en internet. Asimismo, es necesario efectuar estudios de mayor magnitud para evaluar las características individuales y la respuesta al tratamiento. También deberá efectuarse una comparación con las terapias habituales y un análisis costo-beneficio de los tratamientos breves o combinados más intensivos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07730008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730008.htm)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

## 14 - La Olanzapina es el Tratamiento Antipsicótico con Mayor Adhesión

Beasley Jr. C, Stauffer V, Davis J y colaboradores

Journal of Clinical Psychopharmacology 27(3):252-258, Jun 2007

Históricamente, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) a corto plazo evaluaron la eficacia y la seguridad de un agente antipsicótico vs. otro tratamiento activo o placebo, en el contexto de comparaciones aleatorizadas y ciegas. Para realizar estas comparaciones utilizaron los cambios promedio desde el basal al punto final de los puntajes de las escalas de de eficacia y los efectos sobre las mediciones de seguridad y tolerabilidad. Son limitaciones importantes de este enfoque tradicional las diferencias en los diseños de los estudios, la confiabilidad entre los distintos evaluadores y la variabilidad de la gravedad de los síntomas que presentan los pacientes al inicio del estudio. Estas limitaciones impiden muchas veces la comparación entre diferentes estudios. Además, la mayoría de las medidas de eficacia y algunas de las evaluaciones de seguridad que son utilizadas en los ensayos clínicos, reciben puntaje de los médicos y pueden no reflejar adecuadamente la actitud subjetiva del paciente hacia el tratamiento. Los ECA a largo plazo permiten evaluar el tiempo que un sujeto continúa tomando un determinado fármaco, lo cual ofrece la ventaja de ser un resultado confiable entre diferentes estudios. Este resultado también posee una aplicación en el mundo real, ya que puede medirse de manera sencilla en la práctica clínica, donde ni el médico ni el paciente continuarán un régimen de medicación durante un período prolongado si lo perciben sin eficacia o intolerable. El proyecto *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)* evaluó la interrupción del tratamiento por cualquier causa (referida posteriormente como por todas las causas). Este estudio prospectivo, de 18 meses de duración, que incluyó 1 493 pacientes con esquizofrenia encontró que los sujetos tratados con olanzapina continuaban su tratamiento por un período de tiempo significativamente más largo que aquellos que recibían risperidona o quetiapina.

En este trabajo, los autores presentan los resultados de un análisis integrado sobre la información acerca de la interrupción del tratamiento presentada en todos los ECA a doble ciego que compararon el uso de olanzapina con otro agente antipsicótico durante un mínimo de 12 semanas. El interés de los autores radicó en la posibilidad de comparar sus resultados con el estudio CATIE, a pesar de las diferencias en la naturaleza de cada uno de los análisis.

Los autores realizaron una búsqueda para identificar todos los informes publicados de ensayos clínicos controlados, aleatorizados, a doble ciego con una rama de tratamiento con olanzapina y un tratamiento antipsicótico activo como comparador. Se incluyeron aquellos estudios patrocinados por la industria farmacéutica. La búsqueda comprendió los trabajos publicados desde enero de 1996 a abril de 2004. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: olanzapina y esquizofrenia; olanzapina; olanzapina combinada con haloperidol; risperidona, ziprasidona, clozapina, flufenazina, perfenazina, amisulpirida o quetiapina. Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con las siguientes características: i) ensayos clínicos comparativos bien controlados, aleatorizados, a doble ciego; ii) duración mayor de 12 semanas; iii) sin interrupción obligatoria estipulada por el protocolo de investigación antes de las 12 semanas; iv) participantes diagnosticados con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo según la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR), y v) al menos 20 pacientes en cada rama de tratamiento. Todos los estudios debían presentar los datos acerca de la interrupción de la farmacoterapia.

Se seleccionaron 20 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. Tres de ellos fueron excluidos debido a que no brindaban la información necesaria acerca del tiempo transcurrido hasta la interrupción. El estudio CATIE también

cumplió los criterios de inclusión, pero se excluyó debido a que los autores lo consideraron un medio para probar la reproducibilidad de sus resultados.

En los 16 estudios que incluyeron los investigadores se comparaba el tratamiento que utilizaba olanzapina con el de haloperidol (5 estudios), risperidona (5 estudios), ziprasidona (2 estudios), clozapina (3 estudios), perfenazina (2 estudios), flufenazina (1 estudio), amisulpirida (1 estudio) y quetiapina (1 estudio).

Los metanálisis de los múltiples trabajos incluidos en el análisis principal revelaron una posibilidad significativamente menor de abandono del tratamiento con olanzapina en comparación con haloperidol, risperidona y ziprasidona. Esta diferencia no fue significativa en comparación con clozapina o perfenazina. El tratamiento con olanzapina también fue significativamente superior al realizado con quetiapina (debido a que sólo se encontró un estudio que comparara olanzapina con quetiapina se realizó en este caso un análisis individual en lugar de un metanálisis).

En los análisis de sensibilidad, cada estudio presentó una interrupción de tratamiento mayor con el comparador que con olanzapina.

Este análisis retrospectivo se realizó para comparar una medida más amplia de efectividad general entre los tratamientos con olanzapina y con otros antipsicóticos, como lo es el lapso que el paciente permanece medicado (medido como el tiempo transcurrido hasta la interrupción). Los resultados sugieren que entre los pacientes con esquizofrenia, aquellos tratados con olanzapina poseen una probabilidad significativamente mayor de continuar en tratamiento durante un período más prolongado que quienes reciben haloperidol, risperidona, ziprasidona o quetiapina. La probabilidad de continuar el tratamiento es similar para la olanzapina, la clozapina y la amisulpirida. Los datos sobre la flufenazina y la perfenazina fueron insuficientes y los intervalos de confianza demasiado amplios como para arrojar conclusiones firmes.

El *National Institute of Mental Health* recientemente concluyó un gran proyecto prospectivo a largo plazo, el estudio CATIE, que compara directamente los motivos de interrupción de los fármacos antipsicóticos utilizados. El proyecto CATIE informó que en los pacientes tratados con olanzapina la media del tiempo transcurrido hasta la interrupción era de 9.2 meses, en comparación con 4.6 meses para la quetiapina, 4.8 meses para la risperidona, 3.5 meses para la ziprasidona y 5.6 meses para la perfenazina; siendo estas diferencias estadísticamente significativas para la comparación de olanzapina con risperidona y quetiapina, pero no para la comparación de olanzapina con perfenazina y ziprasidona. Es importante remarcar que el tamaño de los grupos tratados con perfenazina y ziprasidona fue significativamente menor que el de la muestra de los otros grupos de tratamiento, lo que resulta en un menor poder estadístico.

Los resultados hallados por los autores son similares a los informados en el estudio CATIE. En este último, la dosis máxima de olanzapina fue de 30 mg/día a pesar de que la dosis máxima aprobada es de 20 mg/día. En los estudios incluidos en este análisis, el rango de dosis de olanzapina varió entre 5 y 20 mg/día, excepto en uno donde llegaron a utilizarse hasta 40 mg/día. Por lo tanto, podría asumirse que la eficacia lograda por la olanzapina en el estudio CATIE fue mayor de la que hubiera podido esperarse con la dosis aprobada. Desde esta óptica, los resultados del CATIE no apoyan realmente la validez de los hallazgos de este análisis con respecto a la droga. Dadas las conclusiones del estudio CATIE y las dosis de olanzapina utilizadas, los resultados presentados en este trabajo podrían ser considerados superiores a lo esperado, en base a las dosis de esta droga empleadas en los estudios evaluados. Sin embargo, un trabajo reciente con dosis fijas de 10, 20 y 40 mg/día de olanzapina realizado en 600 pacientes para evaluar la relación dosis-respuesta en sujetos con esquizofrenia aguda con una respuesta parcial al tratamiento instaurado, mostró que tras un período de 8 semanas, las 3 dosis utilizadas no presentaron

diferencias respecto de la eficacia. Estos hallazgos tampoco permitieron demostrar una relación entre la dosis y la respuesta al tratamiento con olanzapina. Esta información podría sugerir que, en realidad, la dosis de olanzapina no afecta los resultados del CATIE y, por lo tanto, estos últimos continúan apoyando los hallazgos de este análisis.

Un gran estudio naturalístico, prospectivo de 3 años de duración (el *Schizophrenia Care and Assessment Program*), informó que en los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina o ziprasidona) transcurría más tiempo hasta el abandono del tratamiento en comparación con aquellos que recibían antipsicóticos típicos, y que esta diferencia estaba dada principalmente por los grupos tratados con olanzapina y clozapina. Por otro lado, la interrupción del tratamiento antipsicótico en el *Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study*, un trabajo prospectivo, observacional, de 3 años realizado en pacientes ambulatorios con esquizofrenia en 10 países de Europa, demostró que en comparación con olanzapina, el riesgo de abandonar el tratamiento antes de los 36 meses era significativamente mayor para quetiapina, risperidona, amisulpirida y antipsicóticos típicos, pero ese riesgo era similar para la clozapina. Otro estudio sostiene que los sujetos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo hospitalizados por primera vez presentan un riesgo sustancialmente menor de internación y de abandono del tratamiento inicial si reciben clozapina, olanzapina o perfenazina de depósito en comparación con los pacientes tratados con haloperidol. Estos hallazgos al igual que los de algunos otros metanálisis son coherentes con los de los autores.

Otros informes también sugieren que los resultados presentados por los investigadores podrían ir más allá de las limitaciones impuestas por los ensayos clínicos controlados (por ejemplo, pacientes con pocas comorbilidades psiquiátricas, uso limitado de medicaciones concomitantes). Según un análisis reciente, en 4 estudios a largo plazo en esquizofrenia de tamaño similar pero con distinto diseño experimental (ECA a doble ciego, ECA a doble ciego donde se permitía el cambio de antipsicótico [CATIE], ECA abierto donde se permitía el cambio de antipsicótico, estudios clínicos naturalistas no aleatorizados) los pacientes tratados con olanzapina presentaron una tasa de finalización del estudio superior a la de aquellos tratados con risperidona o antipsicóticos típicos.

Un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados que agrupó los antipsicóticos atípicos (entre los que se encontraba la olanzapina) y los comparó con 2 antipsicóticos típicos (haloperidol y clorpromazina) encontró que la incidencia de abandono del tratamiento era menor para los primeros. Estos estudios eran de al menos 6 semanas de duración y los antipsicóticos se administraban en un régimen de dosis flexibles.

Una limitación obvia de este análisis es el potencial sesgo de publicación de aquellos estudios que tuvieron resultados fallidos. Este sesgo podría estar reducido debido a que se seleccionaron publicaciones en las que se comparó olanzapina con otros agentes antipsicóticos. Similares resultados o la superioridad de un agente en particular es, probablemente, de más interés académico que la ausencia de efecto o la superioridad del placebo.

Las dosis de las medicaciones que se usaron como comparadores puede ser una fuente de crítica. Sin embargo, éstas se encontraron dentro del rango sugerido por las guías de prescripción de los fabricantes.

Otra limitación de este análisis es la inclusión de todas las causas de abandono. Mientras que algunos efectos adversos infrecuentes podrían ser claves en el abandono de un determinado tratamiento, otros efectos adversos comunes pueden no ser necesariamente los causales de la interrupción.

Otras limitaciones de este análisis son inherentes al diseño de los ensayos clínicos individuales incluidos. Primero, su duración fue variable (desde 12 a 104 semanas), siendo 1 año la duración ideal de un estudio que evalúa la efectividad a largo plazo. Segundo, algunos estudios incluían sujetos cursando un primer episodio y pacientes resistentes al tratamiento, lo que podría aumentar la probabilidad de interrupción. Tercero,

varios trabajos no brindaban la información necesaria sobre la interrupción como para ser incluidos en el análisis principal.

En síntesis, los resultados de este análisis de ensayos clínicos de olanzapina sugieren que los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos relacionados podrían continuar por un período más prolongado un tratamiento con olanzapina, que uno con haloperidol, risperidona, ziprasidona o quetiapina.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07730021.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730021.htm)

## 15 - La Administración de Duloxetina es Efectiva para Mejorar el Desempeño Cognitivo y la Depresión en Pacientes Mayores de 65 años con Trastorno Depresivo Mayor Recurrente

Raskin J, Wiltse C, Mohs R y colaboradores

*American Journal of Psychiatry* 164(6):900-909, Jun 2007

El trastorno depresivo mayor es una entidad, frecuente entre los ancianos, que se caracteriza por la presencia de discapacidad física y déficit cognitivo. El deterioro cognitivo es un problema importante en las personas mayores con depresión y su etiología es compleja. En estudios anteriores se demostró que el funcionamiento cognitivo puede normalizarse una vez que la depresión es tratada en forma efectiva. Además, en estudios longitudinales se observó que el deterioro cognitivo puede preceder a la depresión y en otros de seguimiento se halló que algunos ancianos con depresión pueden presentar cambios neurodegenerativos precursores de demencia.

Las funciones cognitivas son especialmente vulnerables en los pacientes con depresión, en quienes se observaron problemas de aprendizaje verbal, memoria, atención y toma de decisiones en comparación con los sujetos no depresivos. El deterioro cognitivo debe considerarse tan importante como otros síntomas emocionales y físicos del trastorno depresivo mayor. El antidepressivo ideal para los pacientes ancianos con trastorno depresivo mayor debería mejorar el funcionamiento cognitivo, el estado de ánimo y los síntomas físicos.

La depresión se asocia frecuentemente con síntomas dolorosos, los cuales se presentan en aproximadamente el 65% de los pacientes, empeoran los resultados terapéuticos y aumentan la utilización de los servicios de salud. Además, la depresión es con frecuencia observada entre los pacientes con dolor crónico y puede afectar el umbral de tolerancia al dolor. En pacientes ancianos con dolor crónico se observó una relación directa entre la gravedad del dolor y la depresión. En consecuencia, la evaluación de los síntomas dolorosos es importante en los ancianos con depresión.

La duloxetina es un antidepressivo que inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. Debido a su acción dual, la droga resulta interesante para tratar a los pacientes con depresión y deterioro cognitivo, puesto que se halló una asociación entre este último y el desequilibrio o la deficiencia de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico. El objetivo principal del presente estudio fue comparar la eficacia de la administración de 60 mg/día de duloxetina frente al placebo con respecto a la mejoría cognitiva de los ancianos con episodios recurrentes de trastorno depresivo mayor.

El presente fue un estudio multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo. Participaron 311 pacientes ancianos ambulatorios con episodios recurrentes de depresión mayor. La primera semana correspondió a la fase de detección sistemática y fue seguida por una semana con placebo. Luego, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 60 mg/día de duloxetina o placebo durante 8 semanas. A continuación se disminuyó la dosis de duloxetina durante una semana y posteriormente se reemplazó por placebo.

Todos los pacientes tenían 65 años como mínimo y reunían los criterios diagnósticos para trastorno depresivo mayor. El diagnóstico fue confirmado mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview*. La gravedad inicial de la enfermedad se determinó mediante la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD). Asimismo, se aplicó el *Mini Mental State Examination* (MMSE) para establecer la presencia o no de demencia.

Para la determinación principal de eficacia de la duloxetina se consideró el funcionamiento cognitivo valorado mediante el *Verbal Learning and Recall Test*, el *Symbol Digit Substitution Test*, el *Two Digit Cancellation Test* y el *Letter Number Sequencing Test*. En segundo lugar se utilizaron la *Geriatric Depression Scale*, la HAMD, la *Visual Analogue Scale for Pain* y la *Clinical Global Impression Severity Scale* (CGI-S). El puntaje correspondiente al funcionamiento cognitivo se determinó mediante la inclusión de los resultados de las pruebas de evaluación empleadas. La respuesta al tratamiento se definió como una disminución del puntaje de la HAMD mayor o igual al 50% en comparación con el puntaje inicial. La remisión se correspondió con un puntaje total de 7 o menor en la HAMD.

La seguridad y tolerabilidad del tratamiento se evaluaron según los efectos adversos espontáneamente referidos por los pacientes, las medicaciones concomitantes que recibieron, el peso corporal, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Asimismo, se efectuaron análisis electrocardiográficos y de laboratorio. Se evaluó la presencia de elevaciones sostenidas de la tensión arterial sistólica o diastólica y de hipotensión ortostática.

En general, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características de los pacientes. No obstante, el grupo tratado con duloxetina presentó un puntaje significativamente superior en la *Geriatric Depression Scale*. La administración de duloxetina produjo una mejoría significativa en el desempeño cognitivo en comparación con placebo. La ventaja de la droga fue algo mayor entre los pacientes con cuadros depresivos más graves. El puntaje correspondiente al funcionamiento cognitivo empeoró en los pacientes con depresión más grave que recibieron placebo.

En comparación con el placebo, la duloxetina produjo mejorías significativas en los resultados del *Verbal Learning and Recall Test*. No se observó lo mismo para el resto de las pruebas de evaluación cognitiva. La mejoría del funcionamiento cognitivo se asoció con mejores resultados de los puntajes de la *Geriatric Depression Scale* y de la HAMD.

Los sujetos tratados con duloxetina presentaron mejorías significativamente superiores que los pacientes que recibieron placebo en el puntaje de la *Geriatric Depression Scale* una vez transcurrida una semana de tratamiento y hasta su finalización. Asimismo, la administración de duloxetina se asoció con una mejoría significativamente superior del puntaje total de la HAMD y de la CGI-S desde las semanas 4 y 2, respectivamente, y hasta el final del tratamiento. Los sujetos con cuadros depresivos más graves y puntajes en la HAMD y en la *Geriatric Depression Scale* más elevados obtuvieron mejorías superiores al recibir duloxetina en comparación con los pacientes con cuadros menos graves. Asimismo, los individuos tratados con duloxetina tuvieron índices de respuesta y remisión significativamente superiores en comparación con quienes recibieron placebo.

Los pacientes que fueron tratados con duloxetina presentaron una mejoría significativamente superior en el resultado de la *Visual Analogue Scale for Pain* para el dolor de espalda y para la duración del dolor durante el día en comparación con los que recibieron placebo. En cuanto al resto de las mediciones de dolor, los resultados no difirieron significativamente entre ambos grupos.

El 8.3% de los pacientes tratados con duloxetina y el 1% de los que recibieron placebo requirieron una disminución subsiguiente de la dosis. Los índices de interrupción del tratamiento no difirieron en forma significativa entre ambos grupos. No obstante, la interrupción debido a la falta de eficacia del tratamiento fue significativamente menos frecuente entre los pacientes tratados con duloxetina. La interrupción debido a los efectos adversos del tratamiento fue similar entre ambos

grupos. Los efectos adversos más frecuentes entre los sujetos tratados con duloxetina en comparación con los que recibieron placebo fueron xerostomía, náuseas y diarrea.

Los cambios de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca fueron leves y no difirieron significativamente entre ambos grupos. La frecuencia de hipertensión sostenida para los pacientes tratados con duloxetina y quienes recibieron placebo fue 0.5% y 1%, respectivamente. En cuanto a la hipotensión ortostática, las frecuencias fueron 15.6% y 20.5%, respectivamente. Los sujetos tratados con duloxetina presentaron una disminución del peso en comparación con los que recibieron placebo. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a los resultados de los análisis de laboratorio.

En los pacientes con depresión mayor recurrente, la administración de duloxetina durante 8 semanas produjo una mejoría significativa del funcionamiento cognitivo previamente deteriorado, en comparación con la administración de placebo. Los resultados se relacionaron principalmente con la mejoría del aprendizaje y la memoria verbal, en tanto que la atención y el funcionamiento ejecutivo no difirieron significativamente entre ambos grupos. Asimismo, la duloxetina produjo una mejoría significativa del cuadro depresivo y disminuyó la gravedad de algunos de los parámetros de medición del dolor empleados.

El déficit cognitivo relacionado con la depresión mayor fue mencionado en diferentes estudios. Antidepresivos como la paroxetina y la nortriptilina generalmente no mejoran el funcionamiento cognitivo. Asimismo, en estudios de seguimiento de pacientes ancianos con trastorno depresivo mayor y demencia se halló que la administración de imipramina empeoraba el desempeño cognitivo. El efecto estimulante de la duloxetina sobre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico sería particularmente beneficioso para el tratamiento del déficit cognitivo asociado con la depresión. Según postulan los autores, los efectos de la duloxetina observados en el presente estudio no se deben a la acción directa de la droga sobre el cuadro depresivo.

De acuerdo con los resultados de este trabajo, la administración de 60 mg/día de duloxetina puede ser efectiva para los ancianos con trastorno depresivo mayor. Esto coincide con lo hallado en estudios anteriores. La eficacia de la duloxetina en los ancianos sería similar a la observada en la población general adulta. Además, la droga provocó mejorías estadísticamente significativas en algunas de las escalas de medición del dolor. No obstante, la mayoría de los participantes del presente estudio no presentaban dolores graves. Es posible que la duloxetina resulte más efectiva en los pacientes con un dolor inicialmente más grave. La tolerabilidad de la droga entre los pacientes ancianos es comparable con el perfil observado en los adultos depresivos de la población general. Asimismo, el índice de abandono del tratamiento observado fue comparable al informado en estudios anteriores.

La administración de 60 mg/día de duloxetina es efectiva para mejorar el desempeño cognitivo y la depresión en pacientes mayores de 65 años con trastorno depresivo mayor recurrente. Asimismo, la droga sería efectiva para el tratamiento de algunos síntomas dolorosos que presentan estos pacientes. Estos efectos sobre los síntomas depresivos, cognitivos y dolorosos se relacionarían con su acción dual de inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. El tratamiento resulta bien tolerado en los sujetos ancianos. Por lo tanto, la administración de 60 mg diarios de duloxetina es una opción terapéutica adecuada para los ancianos con depresión mayor recurrente.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07730023.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730023.htm)

 + Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.