

Novedades seleccionadas

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

10 - Los Signos de Liberación Frontal son un Índice de Disfunción Cognitiva

Hyde T, Goldberg T, Weinberger D y colaboradores

British Journal of Psychiatry 191:120-125, Ago 2007

Existe una asociación entre la esquizofrenia y los trastornos neurológicos sutiles. Dichos trastornos tendrían un origen genético, ya que se observa una incidencia elevada entre los familiares sanos de pacientes esquizofrénicos. Entre dichos trastornos neurológicos leves se incluyen los signos de liberación frontal o reflejos primitivos. Los signos de liberación frontal son normales durante las primeras etapas del desarrollo y pueden observarse en la población general, con un aumento de la frecuencia a medida que avanza la edad. La importancia clínica de un signo de liberación frontal aislado es poco significativa; no obstante, la presencia de signos múltiples se correlaciona con disfunción cerebral. El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de los signos de liberación frontal en pacientes esquizofrénicos, sus hermanos y en voluntarios sanos sin familiares esquizofrénicos. También se evaluó la asociación entre los signos de liberación frontal y el deterioro cognitivo.

Se incluyeron los datos pertenecientes a 302 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, 240 de sus hermanos no esquizofrénicos y 346 voluntarios sanos sin parientes de primer grado con trastornos del espectro esquizofrénico. Sólo se incluyeron participantes caucásicos para disminuir la heterogeneidad de la muestra. Todos los pacientes presentaban estabilidad psiquiátrica.

Los participantes fueron evaluados mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID). También se efectuó una evaluación médica, la cual incluyó una resonancia magnética cerebral. Se aplicó una batería extensa de pruebas neuropsicológicas como la *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R) y diferentes evaluaciones del funcionamiento del lóbulo frontal. Entre estas últimas se incluyó el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) y el *Trail Making Test part B*. La evaluación neurológica fue efectuada por un neurólogo que desconocía la condición del paciente e incluyó la aplicación de la *Neurological Evaluation Scale* (NES).

La cohorte de pacientes esquizofrénicos presentó un puntaje significativamente superior en comparación con las cohortes restantes respecto de los signos de liberación frontal. No se observaron diferencias al respecto entre la cohorte de hermanos no esquizofrénicos y de voluntarios sanos sin parientes de primer grado con trastornos del espectro esquizofrénico. De acuerdo con los resultados del análisis efectuado, los signos de liberación frontal no son una característica familiar significativa relacionada con el diagnóstico de esquizofrenia. La cohorte de pacientes presentó la mayor cantidad de correlaciones significativas entre el puntaje correspondiente a los signos de liberación frontal y los resultados de las evaluaciones cognitivas efectuadas. Por ejemplo, la cantidad de errores perseverativos del WCST se correlacionó positivamente con la presencia de un reflejo de prensión derecho positivo. En cuanto a la cohorte de referencia, el puntaje correspondiente a los signos de liberación frontal se correlacionó positivamente con la cantidad de errores perseverativos. Con respecto a la cohorte de hermanos, se observó una correlación positiva entre el puntaje relacionado con el reflejo de prensión izquierdo y el tiempo requerido para completar el *Trail B*.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, los signos de liberación frontal en los adultos representan uno de los

principales índices de disfunción prefrontal. Estos signos fueron más numerosos entre los pacientes con esquizofrenia en comparación con sus hermanos no esquizofrénicos y el grupo de referencia. Estos hallazgos coinciden con lo informado en estudios anteriores. Los puntajes correspondientes a los signos de liberación frontal se correlacionaron inversamente con diversos parámetros neuropsicológicos como el cociente intelectual. Asimismo, se observó una correlación positiva entre dichos puntajes y la cantidad de errores perseverativos del WCST. Los hallazgos fueron más significativos entre los sujetos con esquizofrenia.

En estudios anteriores se informó que los pacientes esquizofrénicos presentan una cantidad superior de signos de liberación frontal en comparación con los sujetos sanos. Se halló que estos signos, las anomalías de los movimientos oculares y el déficit de la memoria de corto plazo son características que diferencian mejor a los pacientes esquizofrénicos de los sujetos sanos en comparación con el *Neurological Evaluation Score*. El origen de dichos signos neurológicos leves puede ser ambiental o genético. Previamente se informó una asociación entre los signos neurológicos leves y el deterioro cognitivo en pacientes que cursaban el primer episodio de esquizofrenia. El origen neuroanatómico de los signos neurológicos mencionados se relacionaría con cambios del volumen de la sustancia gris, lo cual indicaría una disfunción de la conectividad córtico-subcortical. Si bien estos signos no son específicos de la esquizofrenia, serían un elemento intrínseco del trastorno que se asocia con una gravedad superior.

Se sugiere que los signos neurológicos leves pueden heredarse. No obstante, los factores ambientales también tienen un papel significativo respecto de la aparición de signos de liberación frontal y de disfunción frontal en los pacientes esquizofrénicos. Si bien en el presente estudio no se observaron signos significativos de liberación frontal entre los hermanos no esquizofrénicos de los pacientes, debe tenerse en cuenta la exclusión de los hermanos con trastornos del espectro esquizofrénico. La contribución genética sería a lo sumo moderada. Es posible que los pacientes esquizofrénicos presenten una carga genética y una exposición a factores ambientales muy superior en comparación con sus hermanos no afectados. Dicha interacción entre los genes y el entorno se vería reflejada en la falta de heredabilidad de los signos de liberación frontal.

En general, la correlación observada entre la presencia de signos de liberación frontal y el desempeño neurocognitivo inadecuado coincide con lo informado en estudios anteriores. No obstante, los hallazgos del presente trabajo no concuerdan totalmente con los hallazgos de otros estudios. Esto se debería a cuestiones metodológicas. De todos modos, está claro que el cociente intelectual se correlaciona inversamente con los signos de liberación frontal. Es decir, la presencia de estos signos implicaría una afección más generalizada de los sistemas corticales superiores.

Si bien deben tenerse en cuenta los efectos adversos de los antipsicóticos, los signos de liberación frontal se observaron antes de la introducción de dichas drogas. Además, pueden detectarse en pacientes que cursan un primer episodio de esquizofrenia. Más aun, se informó que los signos de liberación frontal son más comunes en pacientes sin antecedentes de tratamiento antipsicótico. Es decir, los signos neurológicos leves son una característica intrínseca de la enfermedad y no se relacionarían con las consecuencias del tratamiento. La exposición a los antipsicóticos no sería necesaria para la aparición de signos neurológicos leves, incluidos los signos de

liberación frontal. Además, los antipsicóticos típicos y atípicos pueden mejorar el desempeño cognitivo.

Los pacientes con esquizofrenia presentan más signos de liberación frontal en comparación con sus hermanos no esquizofrénicos y con el grupo de referencia. El puntaje correspondiente a dichos signos se correlacionó inversamente con diversos parámetros neuropsicológicos como el cociente intelectual y la cantidad de errores perseverativos durante la realización del WCST. Este hallazgo fue más acentuado en los pacientes esquizofrénicos pero se observó una tendencia similar en el grupo de referencia. Es decir, los signos de liberación frontal son un índice débil de disfunción cognitiva prefrontal, especialmente en los pacientes esquizofrénicos. No obstante, esto puede observarse en menor medida en sujetos sanos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93474

11 - El Estrés Psicológico Evoca una Respuesta Transcripcional Característica en una Población de Neuronas del Giro Dentado

Reul J, Chandramohan Y

Psychoneuroendocrinology 32(Supl. 1):21-25, Ago 2007

Las memorias relacionadas con sucesos emocionalmente estresantes son sólidas y generalmente duraderas. Dichas memorias se establecen mediante un interjuego complejo entre regiones del sistema límbico y de la neocorteza. Mientras que la amígdala está implicada en el procesamiento de los aspectos emocionales del suceso, el hipocampo se relaciona con la organización de la respuesta al estrés y el almacenamiento de la memoria del evento. La liberación de glucocorticoides durante el estrés desempeña un papel importante respecto de la formación de dichas memorias.

Aún no se conocen completamente las características de las poblaciones de neuronas, del neurocircuito y de los mecanismos moleculares involucrados en la formación de memorias relacionadas con el estrés. Respecto de los procesos de neuroplasticidad, el receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) fue estudiado en profundidad. Luego de la unión del ligando y la despolarización de la membrana celular, dicho receptor actúa como un canal permeable al Na^+ y al Ca^{2+} . Esto aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} , que a su vez activa a la Ca^{2+} -calmodulina quinasa II (CAMKII), a la proteína quinasa C (PKC), a la proteína quinasa A (PKA) y a la cascada de señalización Ras/Raf/proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)/quinasa modulada por señales extracelulares (ERK). La señalización MAPK/ERK es clave para los procesos de neuroplasticidad, potenciación de largo plazo (LTP), aprendizaje y memoria. El factor de transcripción CREB (*cAMP responsive element binding protein*) es fosforilado por la PKA, la CAMKII, la ERK y otras quinasas. Posteriormente, activa la transcripción genética mediada por el CREB. Dicha transcripción desempeña un papel importante en los procesos de neuroplasticidad y formación de memorias.

La transcripción genética involucra procesos de remodelamiento de la cromatina que permiten que el complejo de la ARN polimerasa interactúe con el ADN. La cromatina consiste en complejos proteicos formados por ADN e histonas llamados nucleosomas. Las histonas presentan extremos aminoterminales muy conservados que emergen del nucleosoma y sufren modificaciones como la acetilación y la fosforilación.

Dichas modificaciones determinan el estado funcional de la cromatina. Por lo tanto, las modificaciones de las histonas dan indicios de la actividad transcripcional de la célula.

Los autores descubrieron que la fosfoacetilación de la histona H3 ocurre en condiciones fisiológicas y en un contexto funcional, por ejemplo, en relación con la formación de memoria asociada con el estrés. Esto se observó especialmente en el giro dentado del hipocampo y en menor medida en la amígdala, la neocorteza y el cuerpo estriado. De acuerdo con lo hallado por los autores, la fosforilación de la histona H3 en la serina ubicada en posición 10 (Ser10) es seguida por la acetilación en la lisina ubicada en posición 14 (Lys14). La exposición de ratas a estímulos estresantes con un componente psicológico marcado como el nado forzado aumentó significativamente la cantidad de neuronas con dichos cambios en el giro dentado. Este aumento duró hasta 4 horas. Los resultados permiten sugerir que la fosfoacetilación de la histona H3 expresa la respuesta transcripcional al estrés psicológico. De hecho, la fosfoacetilación mencionada se relaciona con la inducción de c-fos. Esto no se observó en otra región cerebral, sino que fue un hallazgo específico del giro dentado. En el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, el nado forzado evocó la inducción de c-fos pero no la fosfoacetilación de la histona H3. El NPV es una estructura clave en la generación de los componentes simpáticos y de la síntesis de glucocorticoides en respuesta al estrés. En consecuencia, el aumento de la fosfoacetilación en el giro dentado luego del estrés psicológico provoca una respuesta específica de transcripción genética. Es más, normalmente la parte de la cromatina que contiene al gen c-fos sería inactiva y se requeriría la fosfoacetilación mencionada para que ocurra la transcripción.

De acuerdo con lo mencionado, la activación concomitante de las vías de señalización del receptor de glucocorticoides y del receptor NMDA aumenta la fosfoacetilación de la histona H3 y la inducción del gen c-fos luego de un estímulo estresante. Estas modificaciones no se observan ante el bloqueo de cualquiera de las dos vías. Es decir, es necesaria una activación dual. Según los hallazgos de los autores, la respuesta de fosfoacetilación de la histona H3 luego del estrés psicológico resulta de la activación simultánea de los receptores NMDA y de glucocorticoides. Estos receptores interactúan con la vía de señalización MAPK/ERK/MSK, lo cual resulta en la fosforilación y acetilación posterior de la histona H3 en las neuronas del giro dentado. Los mecanismos de señalización subyacentes a la acetilación de la histona fosforilada no son claros hasta el momento.

Las respuestas bioquímicas observadas en las neuronas del giro dentado luego de un estímulo estresante como el nado forzado son funcionalmente importantes. En las ratas sometidas a dicha prueba se observa una respuesta adquirida de inmovilidad. Esta respuesta se verifica en el 70% de los casos al repetir el experimento. Es decir, el animal aprendió que no podrá escapar del agua a partir de lo experimentado anteriormente. La respuesta de inmovilidad puede considerarse un aprendizaje adaptativo. Depende de la señalización relacionada con los receptores de glucocorticoides y NMDA e implica un mecanismo asociado con la formación de memoria. El aumento de la fosfoacetilación de la histona H3 en el giro dentado aparece transitoriamente dentro de las 4 horas posteriores a la prueba de nado forzado, es decir, durante el período crítico de codificación de la memoria del evento estresante. En términos de especificidad neuroanatómica, se observaron alteraciones de la respuesta de inmovilidad luego de la inyección de antagonistas de los receptores de glucocorticoides en el giro dentado. En cambio, no se verificó lo mismo al inyectar dichos antagonistas en otras regiones como el NPV. En consecuencia, el giro dentado es el sitio de acción de los glucocorticoides generados por la prueba de nado forzado. La respuesta de inmovilidad también se afecta al bloquear los receptores NMDA, al inhibir la activación de la ERK y ante la delección genética de la MSK1/2. Es decir, cada vez es más clara la importancia del remodelamiento de la cromatina y de la inducción de c-fos en las neuronas del giro dentado luego

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

AVISO SIIC

de una prueba inicial de nado forzado para la adquisición de la respuesta conductual de inmovilidad.

El estrés psicológico evoca una respuesta transcripcional característica en una población de neuronas del giro dentado. Dicha respuesta implica procesos de remodelación de la cromatina provocados por la fosfoacetilación de la histona H3. La señalización concurrente de las vías de los receptores de glucocorticoides y NMDA/MAPK/ERK/MSK es necesaria para que tengan lugar los procesos epigenéticos mencionados. Estos mecanismos moleculares ocurrirían en neuronas implicadas en la codificación de la memoria del suceso estresante.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93485

12 - Frecuencia Elevada de Demencia entre los Adultos Mayores con Deficiencias Intelectuales

Strydom A, Livingston G, King M, Hassiotis A

British Journal of Psychiatry 191:150-157, Ago 2007

La esperanza de vida de los adultos con deficiencia intelectual es creciente. Esto se asocia con una vulnerabilidad superior a enfermedades relacionadas con la edad como la demencia. Se sabe que los adultos con síndrome de Down tienen un riesgo genético de enfermedad de Alzheimer. No obstante, la demencia también es frecuente en los adultos sin este trastorno que presentan déficit intelectual. Es más, la presentación del cuadro de demencia varía según la presencia o ausencia de dicho síndrome. En consecuencia, es importante evaluar en forma separada a los pacientes que padecen síndrome de Down y a los que no lo presentan. Esto es difícil al emplear los criterios diagnósticos habituales debido a la presencia de trastornos cognitivos premórbidos y a la heterogeneidad de capacidades observada en esta población.

Los criterios incluidos en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) serían más adecuados ya que enfatizan los aspectos no cognitivos de la demencia como la labilidad emocional y la apatía. Estos signos pueden ser la forma de presentación del síndrome demencial en los adultos con discapacidad intelectual. Los criterios incluidos en la CIE-10 fueron modificados y adaptados a esta población de pacientes. Como resultado se crearon los criterios diagnósticos de trastornos psiquiátricos para adultos con dificultades de aprendizaje del *Royal College of Psychiatrists*. El objetivo de este estudio fue aplicar diferentes criterios diagnósticos de demencia en un grupo de adultos con deficiencias intelectuales para describir la prevalencia de los subtipos de demencia, comparar los diferentes criterios y describir las características clínicas de los pacientes con demencia.

Se llevó a cabo el estudio epidemiológico *Becoming Older with Learning Disability* (BOLD), que estuvo dividido en 2 etapas e incluyó a la población de adultos de 5 municipios de Londres de 60 años como mínimo que presentaban déficit intelectual y no tenían síndrome de Down. Los participantes residían en sus hogares, en geriátricos o en instituciones psiquiátricas, entre otros. En primer lugar se evaluaron los antecedentes de los participantes durante los 2 años previos al inicio del estudio.

La discapacidad intelectual se definió según los criterios de retraso mental incluidos en la CIE-10. Se aplicó el *Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation* (DMR), la

Adaptive Behavior Scale y la *Activities for Daily Living Schedule*. Se recabó información sobre el nivel de funcionamiento cotidiano y su declinación durante los 2 años anteriores. En los casos en que fue posible se evaluó la memoria mediante el *Shoe Box Test*. Los criterios de detección sistemática se diseñaron con la máxima sensibilidad posible con el objetivo de detectar la totalidad de los casos de demencia.

La evaluación de los pacientes que reunieron los criterios diagnósticos de demencia incluyó un examen neuropsicológico, una evaluación física y la valoración del estado mental. Para realizar el examen neuropsicológico se empleó el *Test for Severe Impairment*, el *Tower of London Test* y la *British Picture Vocabulary Scale*, entre otros. Asimismo, se solicitó a los informantes que completaran un cuestionario diseñado sobre la base de la *Cambridge Mental Disorders Examination* (CAMDEX). Dicho cuestionario sirvió para evaluar los cambios en la memoria, de la personalidad, del funcionamiento cognitivo y la presencia de síndrome confusional. Mediante el examen físico se registró la presencia de síntomas y signos neurológicos asociados con la demencia y otras enfermedades físicas. Asimismo, se evaluó el uso de medicamentos, los antecedentes clínicos y los resultados de los estudios de neuroimágenes realizados durante los 2 años anteriores. La valoración del estado mental consistió en la aplicación de la *Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disability* (PAS-ADD). El diagnóstico de demencia fue realizado en forma independiente por 3 psiquiatras según criterios definidos con dicho propósito.

Participaron 222 individuos, el 52.7% de los cuales era de sexo masculino. El 55.4% de los participantes poseía un déficit intelectual leve, en tanto que el resto presentaba un cuadro moderado o más grave. En total, 60 sujetos resultaron positivos en la pesquisa y 29 de ellos reunieron al menos un grupo de criterios para el diagnóstico de demencia. De los 29 pacientes con demencia, 13 ya habían recibido dicho diagnóstico. Los falsos positivos eran más jóvenes y presentaban mayor probabilidad de padecer una deficiencia intelectual grave. No obstante, no se observaron diferencias significativas entre los verdaderos positivos y los falsos positivos respecto del sexo, los problemas de salud, la enfermedad mental o los trastornos del sensorio.

La prevalencia general de enfermedad mental y de demencia fue 41.9% y 19%, respectivamente. Los trastornos detectados, en orden decreciente de frecuencia fueron: depresión, trastornos de ansiedad, psicosis no especificada, trastorno bipolar y esquizofrenia. La mayor cantidad de casos de demencia se observó en los pacientes con diagnóstico de psicosis no especificada, trastorno de ansiedad y depresión. Esta última resulta un diagnóstico diferencial de demencia importante y, en ocasiones, difícil de realizar en los adultos mayores. En consecuencia, se evaluaron los casos de depresión o los pacientes con un puntaje correspondiente a depresión en la PAS-ADD. En total, 6 sujetos con antecedente reciente de depresión reunían los criterios de demencia. De ellos, sólo 2 obtuvieron un puntaje en la PAS-ADD coincidente con el diagnóstico de depresión. El resto de los participantes no presentaba depresión en el momento de la evaluación. En consecuencia, su disfunción cognitiva se consideró independiente del cuadro depresivo.

En 26 de los casos de demencia, los informantes pudieron identificar los síntomas iniciales. El síntoma inicial más frecuente fue el deterioro general del funcionamiento. Los demás síntomas referidos fueron los cambios emocionales o conductuales y los trastornos de la memoria y de otras funciones cognitivas. Entre los pacientes que recibieron el diagnóstico de demencia, los síntomas más frecuentemente referidos por los informantes fueron el deterioro del cuidado personal y de las actividades cotidianas, los trastornos de la memoria, los episodios de confusión y la desorganización del pensamiento. Los síntomas que diferenciaron mejor a los pacientes con demencia y sin ella fueron el menor cuidado personal, los trastornos del desempeño cotidiano, los cambios en la memoria, el pensamiento desorganizado y los problemas

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

de planificación. Ninguno de los síntomas conductuales o emocionales fue característico de la demencia.

El 66% de los pacientes con demencia reunió los criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. El segundo tipo más frecuente de demencia fue la de cuerpos de Lewy, seguida por la demencia frontotemporal y la demencia vascular. Los diagnósticos de demencia asociada con enfermedad de Alzheimer o vascular fueron el doble al aplicar los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) en comparación con lo observado al emplear los criterios de la CIE-10.

En total, 28 participantes reunieron los criterios para el diagnóstico de demencia. De ellos, 27 reunieron los criterios incluidos en el DSM-IV, 22 reunieron los criterios de la CIE-10 y 23 reunieron los criterios diagnósticos de trastornos psiquiátricos para adultos con dificultades de aprendizaje (DC-LD) del *Royal College of Psychiatrists*. Es decir, 75% de los pacientes reunieron los criterios de los 3 sistemas diagnósticos; los que reunieron los criterios DC-LD fueron un subgrupo de los que reunieron los criterios del DSM-IV. Además, hubo 5 sujetos que reunieron solo un grupo de criterios diagnósticos.

De los 29 pacientes que reunían los criterios para el diagnóstico de demencia, 14%, 55% y 3% presentaron un cuadro leve, moderado o grave, respectivamente. De los sujetos que reunieron los criterios diagnósticos del DSM-IV pero no de la CIE-10, 50% presentaban una demencia moderada. Estos individuos no reunieron los criterios de la CIE-10 debido a la ausencia de declinación en la memoria o de síntomas conductuales y emocionales. En cuanto al único paciente que sólo reunió los criterios de la CIE-10, el cuadro demencial fue leve. La razón por la cual este sujeto no reunió los criterios incluidos en el DSM-IV fue la presencia de depresión.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, los síntomas asociados con todos los subtipos de demencia pueden ser reconocidos en los adultos mayores que presentan dicho trastorno. La enfermedad de Alzheimer fue el diagnóstico más frecuente asociado con demencia, lo cual concuerda con lo observado en la población general. No obstante, la prevalencia fue 3 veces superior a la esperada para dicha población. La demencia por cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal fueron más frecuentes que la demencia vascular. Este hallazgo resultó inesperado ya que generalmente la demencia vascular es la segunda causa de demencia en la población general. Esto puede deberse a que se emplearon criterios para el diagnóstico de demencia frontotemporal más abarcadores y sensibles en comparación con otros criterios o a que la población estudiada tuvo una prevalencia baja de factores de riesgo vascular.

Según lo informado por los cuidadores, los pacientes con demencia presentaron un deterioro inicial de las capacidades funcionales más que un trastorno de la memoria o de otras funciones cognitivas. Los síntomas no cognitivos también fueron habituales al inicio de la enfermedad, pero no resultaron significativamente diferentes entre los pacientes con diagnóstico de demencia o sin él. Otros síntomas distintivos de demencia fueron el deterioro en el cuidado personal y la realización de las actividades de la vida diaria.

Según lo observado en el presente estudio, la correlación entre los criterios diagnósticos DC-LD, de la CIE-10 y del DSM-IV es buena. No obstante, existen diferencias de importancia. Mediante los criterios del DSM-IV se diagnosticaron más pacientes con demencia leve en comparación con la aplicación de los criterios de la CIE-10. Estos últimos excluyen tanto a los pacientes con demencia leve como a una proporción considerable de aquellos con cuadros moderados a graves.

El déficit cognitivo es difícil de demostrar en los adultos con dificultades verbales y funcionales. En consecuencia, es necesario recurrir a la ayuda de informantes como los cuidadores. De acuerdo con los datos obtenidos, los cambios en la memoria y de las funciones mentales superiores no son detectados tempranamente en los pacientes con deficiencias intelectuales. Debido a que dichos cambios son necesarios para

realizar el diagnóstico de demencia, los adultos que presentan demencia y déficit intelectual pueden ser diagnosticados más tardíamente en el curso de la enfermedad, una vez que los síntomas son más notorios.

Los criterios para el diagnóstico de demencia son considerablemente diferentes y conducen a la detección de índices de prevalencia desiguales en la población general. Los criterios de la CIE-10 son más específicos y menos sensibles en comparación con los del DSM. Esto también se observa al evaluar adultos con deficiencias intelectuales. Además, los criterios DC-LD y los de la CIE-10 incluyen la presencia de cambios emocionales y conductuales, lo cual ocurre inicialmente en una proporción pequeña pero significativa de pacientes con demencia. Sin embargo, dichos síntomas no son útiles para diferenciar a los pacientes con demencia de los sujetos sin dicha enfermedad y limitan la posibilidad diagnóstica, aun en los casos de gravedad moderada.

Existen numerosos adultos mayores con deficiencias intelectuales que reúnen los criterios de demencia y no reciben dicho diagnóstico por parte de sus cuidadores o los profesionales de la salud. La declinación funcional es más frecuente que la que se produce en la memoria durante los primeros estadios de la enfermedad. La demencia debe ser considerada como opción diagnóstica al evaluar el deterioro de los adultos mayores con deficiencias intelectuales. Es importante tener en cuenta las herramientas de pesquisa basadas en los cambios funcionales.

Según lo refieren los autores, los criterios incluidos en el DSM-IV son preferibles debido a que son fáciles de interpretar y no dependen exclusivamente de lo informado por el cuidador respecto de la memoria y el funcionamiento cognitivo del paciente, como ocurre con los criterios de la CIE-10. Esto permite a los profesionales emplear otras fuentes de información como las evaluaciones cognitivas y las historias clínicas. El empleo del DSM-IV permitiría realizar un diagnóstico más temprano de demencia en una cantidad significativa de adultos mayores con deficiencias intelectuales. De este modo, se facilitaría la administración oportuna del tratamiento apropiado.

La demencia es una enfermedad frecuente entre los adultos mayores con deficiencias intelectuales. No obstante, la prevalencia difiere según el criterio diagnóstico empleado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93478

13 - Los Comprimidos de Olanzapina de Disolución Oral Indujeron Menor Ganancia de Peso que los Comprimidos Estándar en Adolescentes

Crocq M, Guillon M, Bailey P, Provost D

European Psychiatry 22(7):453-454, Oct 2007

La olanzapina es un antipsicótico atípico que se ha asociado a aumento ponderal. Este efecto adverso podría relacionarse con el antagonismo de los receptores histaminérgicos y serotoninérgicos 5-HT_{2c}. Según lo informado en un estudio anterior, el reemplazo de los comprimidos habituales de olanzapina por comprimidos de disolución oral se asoció con una disminución del peso corporal de 6.6 kg. En cambio, la persistencia del tratamiento con los comprimidos estándar provocó un aumento ponderal de 3.7 kg en 16 semanas. No obstante, debe destacarse que dicha investigación se llevó a cabo con una cantidad reducida de pacientes.

En otro estudio se observó que el tratamiento durante 6 semanas con comprimidos estándar de olanzapina ocasionó un aumento ponderal significativo (6.3 kg) en comparación con el aumento de 3.3 kg con los comprimidos de disolución oral. La

edad media de los pacientes incluidos en los estudios mencionados osciló entre los 23 y 25 años. El objetivo del presente trabajo fue comparar los cambios en el peso corporal y en el índice de masa corporal (IMC) en adolescentes tratados con comprimidos estándar de olanzapina y aquellos que recibieron tratamiento con comprimidos de disolución oral.

Participaron 52 adolescentes hospitalizados, de raza blanca, que reunían los criterios de trastorno esquizofreniforme incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Se evaluó el peso y el IMC al inicio del tratamiento y luego de 12 semanas de monoterapia. Se conformaron 3 grupos de tratamiento, cada uno de los cuales recibió comprimidos de olanzapina de disolución oral, comprimidos estándar de olanzapina o risperidona. La dosis media administrada fue 16.6 (4.4) mg/día, 18 (4.2) mg/día y 2.8 (1.2) mg/día, respectivamente. La cantidad de participantes incluidos en cada grupo fue 16, 10 y 26, en el mismo orden. Los comprimidos de olanzapina de disolución oral fueron administrados en forma sublingual. Debido a que todos los participantes estaban hospitalizados durante el estudio, fue posible verificar la adhesión al tratamiento. Asimismo, todos participaron de las mismas actividades deportivas y recibieron una dieta similar. De todos modos, la cantidad de alimentos ingerida por cada paciente no fue similar sino que dependió del apetito de cada uno. La mayoría de los participantes no presentaba antecedentes de tratamiento antipsicótico.

No se observaron diferencias significativas iniciales entre los grupos respecto del IMC. La dosis media de olanzapina no fue significativamente diferente entre los grupos tratados con dicha droga. Luego de 12 semanas de tratamiento con los comprimidos habituales de olanzapina se observó un aumento significativamente superior del peso (12.6 ± 6.6 kg) y del IMC (1.9 ± 2.9 kg/m²) en comparación con la administración de comprimidos de disolución oral (peso: 4.9 ± 3.3 kg; IMC: 1.1 ± 0.8 kg/m²). Asimismo, el tratamiento con estos últimos ocasionó un aumento ponderal y del IMC significativamente superior en comparación con la administración de risperidona (peso: 1.9 ± 2.9 kg; IMC: 0.4 ± 0.7 kg/m²). No se detectaron diferencias significativas entre los varones y las mujeres respecto de la edad o la dosis de droga recibida. El peso y el IMC aumentaron en mayor medida entre las mujeres en comparación con los varones, aunque la diferencia no fue significativa. Esto se verificó en los tres grupos.

La risperidona fue administrada en dosis comparativamente bajas a pacientes significativamente jóvenes, lo cual limita la generalización de los resultados. Otra limitación del presente estudio consiste en el diseño abierto y no aleatorizado. En consecuencia, la diferencia de aumento ponderal observada entre las dos formulaciones de olanzapina puede inducir a confusión. Además, según lo informado por las compañías farmacéuticas, ambas formulaciones de olanzapina son bioequivalentes. La administración de los comprimidos de disolución oral resulta en una concentración detectable más rápido que con los comprimidos habituales. No obstante, no existen diferencias respecto de otros parámetros farmacocinéticos como la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), el tiempo hasta llegar a la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (ABC).

Se sugirió que los comprimidos de disolución oral de olanzapina permanecen durante menos tiempo en el tubo digestivo. Esto acortaría la interacción con los receptores del sistema serotoninérgico del tracto digestivo como los receptores 5-HT_{2c} y 5-HT₃ que son mediadores de la saciedad. De acuerdo con lo informado en estudios efectuados en modelos animales, la serotonina periférica ejercería su efecto anorexígeno al provocar la contracción pilórica mediante su acción sobre receptores periféricos tipo 5-HT₂. Asimismo, en humanos se halló que el alelo T del polimorfismo 759 C/T de la región promotora del gen del receptor 5-HT_{2c} protege del aumento ponderal inducido por la olanzapina.

Los adolescentes son especialmente propensos a aumentar de peso cuando reciben algunos antipsicóticos atípicos. Esto se

observa sobre todo entre las mujeres. Son necesarios estudios adicionales, de magnitud mayor, aleatorizados y a doble ciego para confirmar si los comprimidos de disolución oral de olanzapina inducen menor aumento ponderal en comparación con los comprimidos habituales. Dicho hallazgo tendrá consecuencias significativas para la práctica clínica.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php93719

14 - Los Pacientes Esquizofrénicos con Intoxicación Acuosa Presentan una Forma Especial de la Enfermedad

Bralet M, Ton T, Falissard B

Psychiatry Research 152(2-3):267-271, Ago 2007

Existe interés con respecto a la relación entre la esquizofrenia, la polidipsia y la intoxicación acuosa. Esto se debe a que en diferentes hipótesis se señala una fisiopatología similar en las dos primeras. En los pacientes esquizofrénicos, la polidipsia se asocia con síntomas positivos agudos, efectos adversos de los antipsicóticos y tabaquismo. La intoxicación acuosa es detectada especialmente en los sujetos con predominio de síntomas cognitivos y negativos, es decir, pacientes kraepelinianos. Asimismo, el porcentaje de intoxicación acuosa en los individuos esquizofrénicos oscila entre el 1% y el 5%. Esto representa un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad al considerar la hiponatremia y sus consecuencias. Además, los pacientes con intoxicación acuosa frecuentemente requieren el tratamiento administrado a los sujetos con esquizofrenia refractaria. Los investigadores propusieron la existencia de una vía fisiopatológica común entre la esquizofrenia kraepeliniana y la intoxicación acuosa. Los objetivos del estudio fueron describir un grupo de pacientes con dicho síndrome y evaluar la asociación entre la intoxicación acuosa y la esquizofrenia kraepeliniana.

Se reclutaron 20 pacientes esquizofrénicos hospitalizados que reunían los criterios para el diagnóstico de intoxicación acuosa. Además, se conformó un grupo de referencia integrado por 20 sujetos esquizofrénicos sin intoxicación acuosa, hospitalizados en la misma región geográfica. Los grupos estaban apareados en cuanto a la edad, la duración de la enfermedad y el sexo. Se recolectaron datos clínicos y demográficos. Asimismo, se aplicaron diferentes escalas de evaluación como la *Fagerström's Nicotine Dependence Scale* y la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). El cuadro kraepeliniano se definió según la presencia durante al menos 5 años de los criterios de Keefe: 1) hospitalización continua o dependencia completa de otros, 2) desempleo y 3) remisión sintomática incompleta o parcial.

La muestra total constó de 40 pacientes, de los cuales el 70% era del sexo masculino. La edad promedio fue de 45.2 años, 82.5% de los pacientes eran solteros y 85% tenían un nivel educativo bajo. El puntaje medio para el cambio del peso corporal durante el día fue 2.5%, la duración promedio de la enfermedad fue de 20.8 años y la cantidad media de hospitalizaciones, 7.8. El 63% de los pacientes era fumador y el 53% reunía los criterios para el diagnóstico de subtipo kraepeliniano.

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con intoxicación acuosa o sin ella respecto del nivel educativo, el estado civil, los antecedentes psiquiátricos familiares, la cantidad de hospitalizaciones, la dosis de antipsicóticos recibida, la dependencia de nicotina, el puntaje de las subescalas de síntomas positivos y ansioso-depresivos de la PANSS. No obstante, se halló una diferencia significativa entre ambos grupos en relación con la condición kraepeliniana, la subescala de psicopatología general, de síntomas negativos y

de desorganización de la PANSS. En resumen, los pacientes con esquizofrenia e intoxicación acuosa presentaron más frecuentemente una forma kraepeliniana de esquizofrenia, con niveles más elevados de síntomas generales, negativos y de desorganización en comparación con aquellos sin intoxicación acuosa.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, los autores sugieren que las alucinaciones y los delirios no son el estímulo para la ingesta de agua. Asimismo, no se encontró relación entre la xerostomía ocasionada por los antipsicóticos que inducen secreción inadecuada de hormona antidiurética y sobreingesta acuosa. La asociación entre la nicotina y la secreción inadecuada de hormona antidiurética tampoco sería responsables de la ingesta excesiva de agua. Los pacientes esquizofrénicos con intoxicación acuosa presentaron una forma especial de esquizofrenia. Este grupo se caracterizó por una proporción significativamente mayor de pacientes kraepelinianos, un nivel superior de síntomas negativos y de desorganización, pero con un nivel de síntomas positivos y ansioso-depresivos similar al del grupo de pacientes sin intoxicación acuosa. Dichas características coinciden con las informadas en estudios anteriores como distintivas de los pacientes kraepelinianos. Por ejemplo, el deterioro cognitivo de estos últimos coincide con el observado en los pacientes esquizofrénicos con intoxicación acuosa. Lo mismo se observa con relación a las anomalías detectadas en las neuroimágenes del sistema ventricular y a la disminución del índice metabólico del lóbulo temporal.

Respecto de la fisiopatología de la intoxicación acuosa, se proponen hipótesis relacionadas con la hiperactividad de los centros hipotalámicos de la sed, la disfunción de los centros de regulación osmótica y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Dichas hipótesis involucran factores neuroendocrinos, mediadores neurológicos y sistemas opioides y gabaérgicos. Entre las estructuras cerebrales involucradas en dicho síndrome se incluye el hipotálamo, el hipocampo y el lóbulo temporal. Los datos existentes permiten sugerir una vía común para la intoxicación acuosa y la esquizofrenia, la cual es compleja e incluye mecanismos del neurodesarrollo y neurodegenerativos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93512

15 - Nivel Bajo de Agorafobia en Pacientes con Crisis de Angustia Nocturna

Freire R, Valença A, Nardi A

Psychiatry Research 152(2-3):287-291, Ago 2007

La fenomenología de las crisis de angustia es un tema muy estudiado durante los últimos años. Se reconoce que son multidimensionales y heterogéneas. Existen datos que indican una disfunción de las neuronas noradrenérgicas cerebrales en pacientes con trastorno de angustia. Entre las estructuras cerebrales relacionadas con los componentes de las crisis de angustia y el control central de la respiración se incluye la amígdala, el tálamo, el hipotálamo, el *locus coeruleus* y la corteza prefrontal. Dichas estructuras se encuentran interrelacionadas y dependen del equilibrio entre las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas.

Se propuso una asociación entre las crisis de angustia y la hipersensibilidad de los quimiorreceptores del tronco encefálico. Durante el sueño, el aumento de los niveles de dióxido de carbono puede desencadenar una falsa alarma de sofocación y una crisis de angustia. Esto puede explicar la asociación entre el sistema respiratorio y las crisis de angustia nocturnas. Un subtipo de trastorno de angustia estaría

caracterizado por síntomas respiratorios prominentes. Los pacientes sufrirían crisis de angustia más espontáneas y responderían mejor al tratamiento antidepressivo. En cambio, los sujetos con el subtipo no respiratorio presentarían crisis más situacionales y responderían mejor a las benzodiazepinas.

En cuanto a la relación entre los centros de regulación respiratoria y el trastorno de angustia, se informó que los pacientes que presentan crisis de angustia inducidas por hiperventilación reúnen los criterios para el subtipo respiratorio. Estos sujetos tienen antecedentes familiares más significativos de trastorno de angustia y una incidencia superior de episodios depresivos. Asimismo, se postula que presentan hipersensibilidad al dióxido de carbono y la hiperventilación, una enfermedad más duradera y una incidencia superior de tabaquismo en comparación con los pacientes con el subtipo cognitivo de trastorno de angustia.

Aproximadamente del 18% al 45% de los pacientes con trastorno de angustia presentan crisis de angustia nocturnas. Dichas crisis generalmente son más frecuentes y se caracterizan por síntomas más graves que las diurnas. Luego de una crisis de angustia nocturna, los pacientes pueden tener miedo de dormir, lo cual produciría privación del sueño y agravaría las crisis diurnas y nocturnas y las conductas evitativas. Asimismo, se informó que los sujetos con crisis de angustia nocturnas presentan menos agorafobia, más trastornos del sueño y una dificultad superior para conciliar el sueño. De acuerdo con lo informado en un estudio reciente, no existirían diferencias entre los subtipos diurno y nocturno respecto de las características cognitivas, clínicas y demográficas de los pacientes.

El objetivo de este trabajo fue caracterizar a un grupo de pacientes con trastorno de angustia, evaluar las correlaciones y comparar las características demográficas y clínicas. Los autores proponen la existencia de una correlación entre el subtipo respiratorio y la presencia de crisis de angustia nocturnas. Asimismo, propusieron que el grupo no respiratorio presentaría una incidencia superior de agorafobia, antecedentes familiares y uso de benzodiazepinas.

Se evaluaron 193 pacientes, 116 mujeres y 77 hombres, que concurren por primera vez al Laboratorio de Angustia y Respiración ubicado en el Instituto de Psiquiatría de la Universidad Federal de Río de Janeiro. La edad media de los participantes fue de 35.7 años. Todos reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno de angustia y fueron evaluados mediante la *Structured Clinical Interview Diagnostic* (SCID-I). Se seleccionaron los pacientes que habían sufrido al menos 3 crisis de angustia durante un período de 2 semanas antes de la consulta y se llevaron a cabo exámenes físicos y evaluaciones de laboratorio.

Las crisis de angustia fueron clasificadas según su presentación nocturna o no y la presencia o ausencia de síntomas predominantemente respiratorios. Se consideró crisis de angustia de tipo respiratorio ante la presencia de al menos 4 de los siguientes síntomas: asfixia o sofocación, acortamiento de la respiración, dolor de pecho o malestar, sensaciones de entumecimiento u hormigueo y miedo a morir. La ausencia de dichos síntomas se correspondió con la presencia de crisis de angustia no respiratorias. Dichos grupos fueron muy diferentes respecto de la cantidad de crisis de angustia espontáneas y situacionales y la respuesta a la farmacoterapia.

El 56.5% de los participantes estuvo incluido en el grupo con crisis de angustia de tipo respiratorio y la mitad de ellos presentaba el subtipo nocturno. Entre los pacientes con crisis de angustia nocturnas se observaron menos hombres y menos casos de agorafobia. La duración de la enfermedad y la incidencia de episodios depresivos previos fueron superiores en



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

estos pacientes. Además, una cantidad superior de sujetos con síntomas predominantemente respiratorios presentó antecedentes familiares de trastorno de angustia en comparación con lo observado entre los pacientes sin dichos síntomas. La proporción de individuos con síntomas predominantemente respiratorios no fue significativamente diferente de la proporción de pacientes con crisis nocturnas. No obstante, la prevalencia de agorafobia fue significativamente diferente entre los pacientes con y sin crisis nocturnas. Asimismo, se observó una prevalencia mayor de antecedentes familiares entre los sujetos con síntomas predominantemente respiratorios. El grupo de pacientes sin dichos síntomas presentó un nivel educativo superior en comparación con los anteriores. Además, la duración de la enfermedad fue mayor entre los sujetos con crisis de angustia nocturnas. No se observaron diferencias significativas en lo que respecta al resto de las características demográficas y clínicas de los pacientes.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el subtipo respiratorio de crisis de angustia fue más frecuente y se asoció con más antecedentes familiares, lo cual coincide con lo informado en otros trabajos. En cambio, el subtipo respiratorio no se asoció con una incidencia superior de depresión o uso de benzodiazepinas. Es posible que existan diferencias educacionales entre los pacientes con crisis de angustia con síntomas predominantemente respiratorios y aquellos sin dichos síntomas.

A pesar de lo informado en otros estudios respecto de la correlación entre las crisis de angustia con síntomas sobre todo respiratorios y la presencia de crisis nocturnas, no se halló dicha asociación. Entre los pacientes con crisis nocturnas, la proporción de sujetos con agorafobia fue inferior. Es posible que dichos pacientes sufran menos crisis de angustia situacionales y no las asocien con la exposición a determinadas situaciones fóbicas como la lejanía del hogar. Esto explicaría la frecuencia inferior de agorafobia.

No se encontraron indicadores de gravedad en los pacientes con crisis de angustia nocturnas, como desocupación, enfermedad más prolongada, mayor incidencia de episodios depresivos y el uso de benzodiazepinas. Es decir, probablemente la presencia de crisis de angustia nocturnas no indique una forma más grave del trastorno de angustia, lo cual coincide con hallazgos recientes. No se halló una relación entre la angustia nocturna y la enfermedad más prolongada.

La clasificación del trastorno de angustia permite una mejor comprensión de la correlación existente entre los síntomas, las características clínicas y la fisiopatología. La presentación de las crisis de angustia puede ser muy variada. No obstante, existen subtipos diferentes con características clínicas similares. No se halló correlación alguna entre el subtipo nocturno de crisis de angustia y el subtipo respiratorio. Parecería que las crisis de angustia nocturnas se asocian con un nivel inferior de agorafobia.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/93514

16 - Las Dosis Actualmente Recomendadas de Atomoxetina son Útiles y Seguras

Kratochvil C, Michelson D, Allen A y colaboradores

Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 46(9):1128-1137, Sep 2007

La atomoxetina fue aprobada en 2002 para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños, adolescentes y adultos. Es un agente no estimulante que actúa mediante el bloqueo del transportador presináptico de noradrenalina. La respuesta al tratamiento depende de la dosis administrada. Se informó una respuesta similar al administrar 1.2 mg/kg/día o 1.8 mg/kg/día en lo que se refiere a la disminución de los síntomas principales de la enfermedad. En cambio, el aumento de 1.2 a 1.8 mg/kg/día mejoró el funcionamiento psicosocial, lo cual se vió reflejado en los resultados del *Child Health Questionnaire* (CHQ). No se informaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis respecto de los efectos adversos de la droga.

La atomoxetina es metabolizada en el hígado por el sistema enzimático CYP2D6 del citocromo P450 (CYP). El 7% de los pacientes son metabolizadores lentos y presentan concentraciones plasmáticas más elevadas de la droga. En cambio, los metabolizadores rápidos presentan concentraciones más bajas de atomoxetina en plasma. Según lo hallado en un estudio anterior, los metabolizadores lentos presentan una respuesta al tratamiento superior a la administración de 1.2 y 1.8 mg/kg de atomoxetina en comparación con los metabolizadores rápidos, sin que se observe interrupción del tratamiento debido a efectos adversos. Al analizar la información proveniente de los estudios controlados con placebo, se halló que los metabolizadores lentos presentaron una disminución media de 21 puntos en el puntaje total de la *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version: Investigator Administered and Scored* (ADHD RS). Para los metabolizadores rápidos, dicha disminución fue de 14 puntos. Asimismo, el 80% y 59% de los metabolizadores lentos y rápidos, respectivamente, reunieron los criterios de respuesta al tratamiento.

Para obtener un beneficio máximo es necesario administrar una dosis adecuada de atomoxetina. En el presente artículo se informan los datos obtenidos en dos estudios recientes sobre la atomoxetina efectuados para evaluar la tolerabilidad y la utilidad de la administración de dosis elevadas de la droga para el tratamiento de los niños y adolescentes con TDAH.

Participaron niños y adolescentes de 6 a 16 años que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la ADHD RS. En segundo lugar se aplicó la *Clinical Global Impressions ADHD Severity Scale* (CGI-ADHD-S) y el CHQ. La seguridad del tratamiento se monitoreó mediante análisis de laboratorio y electrocardiográficos y una evaluación física efectuados al inicio del estudio. En el estudio 2 se repitieron los análisis al final del período de evaluación. Se registraron los efectos adversos y el empleo concomitante de otros fármacos. En el estudio 2 se evaluaron los niveles plasmáticos de atomoxetina.

El estudio 1 fue multicéntrico. Luego de una primera fase de comparación entre la atomoxetina y el metilfenidato, todos los pacientes recibieron dosis óptimas de atomoxetina (máximo: 1.8 mg/kg/día) durante 6 semanas aproximadamente. Transcurridas 8 semanas de tratamiento, los pacientes que no presentaron respuesta clínica fueron distribuidos aleatoriamente para continuar siendo tratados con la misma dosis o recibir un aumento de hasta 3 mg/kg/día durante 8 meses. Se propuso que para los pacientes que no respondiesen al tratamiento, la continuación de éste con dosis superiores sería más satisfactoria que la reanudación con las dosis eficaces definidas en estudios anteriores. La dosis de atomoxetina se calculó según el peso del paciente y se administró en dos tomas diarias. El profesional podía ajustar la dosis según la respuesta y la tolerabilidad.

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

El estudio 2 fue multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos. Fue dividido en tres períodos, el primero fue el período de detección sistemática y tuvo lugar entre los días 3 y 28. El período 2 consistió en 6 semanas de tratamiento abierto con dosis habituales de atomoxetina, 1.2 mg/kg/día en una dosis diaria. Los pacientes que respondieron luego de dicha fase continuaron el tratamiento con la misma dosis. En cambio, aquellos que no respondieron fueron distribuidos aleatoriamente para continuar el tratamiento con la misma dosis o recibir un aumento hasta llegar a 1.8 mg/kg/día durante 4 semanas más. Este período fue el tercero del estudio. Los sujetos que no respondieron al tratamiento recibieron un aumento adicional de la dosis de atomoxetina. Los autores propusieron que aquellos pacientes no respondedores cuyo nivel plasmático pico de atomoxetina fuese inferior a 800 ng/ml se beneficiarían al recibir un aumento de la dosis hasta 2.4 mg/kg/día y que, en cambio, los que continuasen el tratamiento con las dosis recomendadas de la droga no obtendrían beneficios adicionales. La dosis administrada se calculó en base al peso de los pacientes. Se indicó una única toma matutina sin importar la ingesta de alimentos.

En el estudio 1, de los 516 pacientes incluidos inicialmente, 122 fueron clasificados como no respondedores al tratamiento con atomoxetina luego de 6 a 8 semanas. Estos últimos fueron distribuidos aleatoriamente para recibir la misma dosis o una superior. No se observaron diferencias respecto de las características demográficas y clínicas entre ambos grupos. La disminución del puntaje total de la ADHD RS no fue significativamente diferente entre los grupos. Lo mismo se observó al evaluar las subescalas de inatención e hiperactividad/impulsividad de dicha escala. La disminución del puntaje total de la ADHD RS desde la segunda distribución aleatoria hasta el final del estudio fue estadísticamente significativa para ambos grupos. El porcentaje de sujetos que respondieron no difirió significativamente entre los pacientes que continuaron el tratamiento con la misma dosis de atomoxetina y los que recibieron un aumento de la dosis. Asimismo, la disminución del puntaje de la CGI-ADHD-S y la mejoría de los resultados del CHQ fueron similares en ambos grupos.

La dosis media final recibida por el grupo de pacientes que continuó el mismo esquema fue 1.58 mg/kg/día. Para los que recibieron un aumento de la dosis fue de 2.49 mg/kg/día. La droga fue generalmente bien tolerada en ambas dosis. El índice de finalización del tratamiento fue similar en ambos grupos. Asimismo, no se detectaron diferencias clínicamente o estadísticamente significativas entre los grupos respecto de los signos vitales y del resultado del electrocardiograma y de los análisis de laboratorio.

En el estudio 2, de los 376 pacientes reclutados, 292 completaron las 6 semanas de tratamiento con 1.2 mg/kg/día de atomoxetina. En total, 125 no respondieron y fueron asignados a continuar el tratamiento con la misma dosis o con una dosis más elevada. No se observaron diferencias entre los grupos respecto de las características demográficas y clínicas iniciales. Todos los pacientes eran metabolizadores rápidos. La disminución del puntaje total y de las subescalas de inatención y de hiperactividad e impulsividad de la ADHD RS no fue significativamente diferente entre los dos grupos. La disminución del puntaje total de la ADHD RS desde el inicio hasta el final del estudio fue significativa en ambos grupos.

El porcentaje de sujetos no respondedores que se convirtieron en respondedores no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron dosis elevadas o habituales de atomoxetina. Asimismo, la disminución del puntaje del CGI-ADHD-S no fue significativamente diferente entre ambos grupos. La dosis final media recibida por los pacientes que continuaron el mismo esquema o que recibieron una dosis superior fue 1.1 y 2.1 mg/kg/día, respectivamente. La concentración plasmática de atomoxetina no se correlacionó significativamente con el puntaje de la ADHD RS. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos

respecto de los efectos adversos del tratamiento. Sin embargo, el 23% de los pacientes tratados con las dosis habituales refirió algún efecto adverso relacionado con la terapia. Dicho porcentaje fue 41.3% para aquellos que recibieron dosis superiores de la droga. En cuanto a los signos vitales, electrocardiográficos y el peso corporal, no se registraron diferencias estadísticamente o clínicamente significativas entre el inicio y el final del estudio.

De acuerdo con los resultados de los estudios mencionados, la atomoxetina es superior en comparación con el placebo para el tratamiento de los pacientes con TDAH. Asimismo, la droga es bien tolerada. La dosis actualmente recomendada es apropiada para la mayoría de los pacientes y su aumento no resultaría sistemáticamente beneficioso. Es decir, el incremento de la dosis de atomoxetina no ocasionó mejorías en los resultados de la ADHD RS o de la CGI-ADHD-S, lo cual coincide con lo mencionado en estudios anteriores. No obstante, a diferencia de lo hallado en otros trabajos, el aumento de la dosis tampoco provocó una mejoría de los resultados del CHQ.

Es probable que el incremento de la dosis de atomoxetina resulte beneficioso en el grupo de pacientes metabolizadores lentos, quienes presentan niveles plasmáticos de la droga y una respuesta clínica significativamente superiores.

Los hallazgos de los estudios mencionados en el presente artículo son de utilidad a la hora de decidir un aumento de la dosis de la droga para optimizar el beneficio clínico. La única variable que se asoció con un incremento de la respuesta fue la mayor duración del tratamiento. Es decir, es preferible mantener la misma dosis de atomoxetina y observar la evolución del paciente más allá del período habitual de 6 a 8 semanas. No obstante, siempre debe tenerse en cuenta la gravedad del cuadro clínico, la probabilidad de mejoría adicional y la respuesta que se desea obtener. Por último, los datos mencionados confirman que el 7% de los pacientes son metabolizadores lentos. En ellos, los niveles plasmáticos de atomoxetina serán superiores y bien tolerados. En consecuencia, el tratamiento con atomoxetina puede llevarse a cabo con seguridad sin necesidad de evaluar el genotipo de cada paciente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/93711

17 - El Deterioro en el Reconocimiento de las Emociones Faciales es Característico de la Esquizofrenia

Bediou B, Asri F, Tazi I y colaboradores

British Journal of Psychiatry 191:126-130, Ago 2007

El déficit en el reconocimiento de las expresiones faciales es una característica distintiva de la esquizofrenia. Aunque los pacientes pueden presentar otros trastornos relacionados con la percepción facial, la disfunción social sólo se asoció con el reconocimiento de la expresión facial. Se halló que la interacción entre la amígdala y las cortezas prefrontal y temporal se relaciona con el procesamiento de la expresión facial. En los pacientes con esquizofrenia, el déficit se relacionaría con la disfunción del complejo amígdalo-hipocámpico. No obstante, las cortezas frontal y temporal también participarían. En los sujetos esquizofrénicos muchas de esas regiones se encuentran reducidas en su volumen, entre ellas la amígdala, la corteza prefrontal y la corteza temporal superior. Además, se observó sistemáticamente una reducción del volumen del complejo amígdalo-hipocámpico y una disminución de la percepción de los indicios no verbales sociales y emocionales en los hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia. El reconocimiento de la expresión facial es uno de los pilares de la comunicación no verbal y depende de la integridad amigdalina. En consecuencia,

podría verse afectado en los parientes sanos de los pacientes esquizofrénicos.

Los autores propusieron que el reconocimiento de la expresión facial y el volumen del complejo amígdalo-hipocámpico se distribuyen en un continuo entre los sujetos sanos y los individuos esquizofrénicos. Los parientes sanos de los pacientes con esquizofrenia presentarían valores intermedios. Asimismo, aun al recibir un tratamiento efectivo, los pacientes no alcanzan el desempeño de los sujetos sanos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la presencia de trastornos del reconocimiento de la expresión facial entre los hermanos sanos de los pacientes esquizofrénicos.

Participaron 40 pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia que nunca habían recibido tratamiento farmacológico, 30 hermanos sanos de los pacientes y 26 sujetos sanos sin antecedentes personales o familiares de trastornos del eje I. Todos los participantes eran del sexo masculino. Los grupos difirieron significativamente respecto de la edad y el nivel educativo. Para evaluar la presencia de trastornos psiquiátricos se aplicó la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI).

Los pacientes esquizofrénicos fueron evaluados en 2 oportunidades: al inicio del estudio y una vez estabilizados los síntomas mediante la administración de haloperidol. El resto de los participantes también fue evaluado en 2 oportunidades, para descartar los efectos del aprendizaje o entrenamiento durante la realización de la prueba. El período medio transcurrido entre ambas evaluaciones fue de 30.2 días. La presencia de síntomas de esquizofrenia se evaluó mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Debido a que la depresión puede afectar el reconocimiento de las emociones, se valoró su presencia mediante la *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS) y el *Beck Depression Inventory* (BDI). También se aplicó el *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ) para detectar la presencia de un trastorno esquizotípico de la personalidad.

Para evaluar el reconocimiento de las expresiones faciales se emplearon 132 imágenes de rostros de hombres y mujeres, con expresiones neutras, de alegría, disgusto, miedo y enojo. Los participantes debían unir cada rostro con la palabra que mejor describiera la expresión emocional presentada. Además, se incluyó una prueba de reconocimiento del sexo correspondiente a cada rostro.

Se observó una disminución significativa de los síntomas positivos, negativos y generales de los pacientes esquizofrénicos entre el inicio del estudio y la evaluación de seguimiento. En coincidencia con lo sugerido por los autores, no se observaron diferencias significativas de desempeño entre el inicio del estudio y la evaluación de seguimiento en ninguno de los grupos. Se hallaron diferencias entre el reconocimiento de las emociones y el reconocimiento del sexo en todos los grupos. El reconocimiento de las emociones resultó más difícil que el reconocimiento del sexo en todos los casos.

Los pacientes esquizofrénicos obtuvieron resultados significativamente peores que el grupo de referencia respecto del reconocimiento de todas las emociones básicas, tanto al inicio como durante el seguimiento. Esto se observó a pesar de la estabilización sintomática. Los hermanos sanos de los pacientes esquizofrénicos se desempeñaron significativamente peor que el grupo de referencia en cuanto al reconocimiento de los rostros con expresión de disgusto y miedo. No obstante, su desempeño fue significativamente mejor en comparación con los pacientes respecto del reconocimiento de las emociones faciales. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos con relación al reconocimiento del sexo. Las correlaciones entre el reconocimiento de la expresión facial y la edad y el nivel educativo no fueron significativas. Asimismo, el reconocimiento de las emociones no se correlacionó con el estado de ánimo, es decir, con los resultados del BDI y de la CDSS, en ninguno de los grupos.

Acorde con lo sugerido por los autores, el reconocimiento de las emociones se distribuyó de manera continua entre el grupo de referencia, los hermanos sanos de los pacientes esquizofrénicos y estos últimos. Es decir, los hermanos sanos de los pacientes mostraron un desempeño intermedio entre los grupos restantes. En cambio, el reconocimiento del sexo estuvo

conservado en todos los grupos. Es decir, existiría un déficit en el procesamiento de las emociones más que un deterioro generalizado del procesamiento facial. El espectro continuo de reconocimiento de la expresión facial observado paralelo al hallado respecto del volumen del complejo amígdalo-hipocámpico y de los aspectos cognitivos y perceptivos de otros indicios sociales y emocionales. Si bien en algunos estudios se hallaron resultados diferentes, se sugiere que el reconocimiento de las emociones sucede en un espectro continuo. Los pacientes esquizofrénicos se ubicarían en el extremo inferior de dicho espectro, seguidos por sus hermanos sanos y, en el otro extremo, los sujetos sanos sin parentesco con los pacientes.

El deterioro del reconocimiento de las expresiones faciales en los pacientes esquizofrénicos se observó antes del inicio y luego de 1 mes de tratamiento con haloperidol a pesar de la estabilización sintomática. Es decir, se relacionaría con una característica de rasgo para esquizofrenia. Es improbable que la edad y el nivel educativo sean responsables de las diferencias halladas entre los grupos. Esto coincide con lo observado en estudios anteriores.

La exploración visual anormal de los rostros que expresan emociones podría subyacer a ciertos aspectos de la alteración del reconocimiento de las emociones faciales presente en los pacientes esquizofrénicos. La estabilidad de dicho trastorno a lo largo del tiempo sugiere su naturaleza de rasgo. Además, los trastornos observados en los hermanos de los pacientes esquizofrénicos en comparación con el grupo de referencia apoyan la concepción del déficit de reconocimiento de las emociones como marcador de vulnerabilidad familiar para esquizofrenia. A diferencia del reconocimiento de las emociones faciales, el reconocimiento del sexo recaería en un análisis más integral del rostro relacionado con áreas occipitales y temporales.

Los hermanos de los pacientes sólo presentaron dificultades para el reconocimiento de los rostros con expresión de miedo y disgusto, lo cual sugiere la presencia de un déficit específico del reconocimiento de las emociones que puede generalizarse con el comienzo de la enfermedad. En un estudio anterior se halló que los pacientes esquizofrénicos en remisión también presentaban dificultades para el reconocimiento de las expresiones de miedo y disgusto. En dicho estudio se administraron antipsicóticos atípicos, los cuales pueden ser más eficientes que el haloperidol para mejorar el reconocimiento de las emociones faciales. No obstante, no se observó una recuperación completa del procesamiento facial considerado con ninguno de los tratamientos y el déficit permaneció durante todas las fases de la enfermedad. Esto apoya la concepción del déficit de reconocimiento de las emociones faciales como una característica de rasgo.

La decodificación inadecuada de las emociones en situaciones sociales puede ocasionar estrés y dificultar las interacciones y la comunicación con otros sujetos. Se informó que el estrés físico y social puede provocar una exacerbación aguda de los síntomas. En consecuencia, la interpretación errónea de las expresiones emocionales puede aumentar el estrés emocional y precipitar la aparición de esquizofrenia en individuos vulnerables. Sin embargo, aún no se conocen totalmente las bases neuroquímicas del reconocimiento de las emociones. La dopamina tendría un papel central en dicho proceso y el aumento de la neurotransmisión serotoninérgica puede mejorar el reconocimiento de las emociones en sujetos sanos y en pacientes con depresión mayor. Se informó una asociación entre las anomalías genéticas involucradas en la neurotransmisión dopaminérgica y los trastornos del funcionamiento cognitivo, la disminución de la activación frontal y el aumento del riesgo de esquizofrenia. Además, las variaciones del gen del transportador de serotonina se relacionaron con los cambios en la respuesta amigdalina ante las expresiones faciales.

Los trastornos del reconocimiento de las emociones faciales son una característica fenotípica de la esquizofrenia que se observa en los hermanos sanos de los pacientes.