

# Novedades distinguidas

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

## 11 - Exploración de la Licantrópía

Garlipp P, Gödecke-Koch T, Dietrich DE y Haltenhof H

**Acta Psychiatrica Scandinavica** 109(1):19-22, Ene 2004

El hecho de imaginarse transformado en animal o siéndolo se denomina licantrópía (*lycos = lobo*). La impresión clínica de la conducta animal está incluida en la definición. El fenómeno fue descrito por numerosas culturas desde tiempos remotos y puede encontrarse en los primeros períodos del desarrollo.

En general, la definición de licantrópía como síntoma psicopatológico depende del contexto cultural. En las sociedades occidentales industrializadas caracterizadas por los principios del racionalismo y la causalidad, los pensamientos irracionales fueron definidos como mitología y superstición. Al analizar el proceso de desarrollo individual, los patrones de conducta licantrópica pueden considerarse como variedades psicológicas de normalidad. Los niños tienen pensamientos mágicos y arcaicos. Los animales que hablan, los magos, las brujas y los fantasmas ocupan un lugar en la fantasía y en el mundo emocional de los niños. Para ellos, adquirir el papel de un animal mediante procesos de identificación es posible. En el mundo de los adultos, la metamorfosis de animal a hombre puede encontrarse en la literatura, en cuentos y en chistes, así como en el arte.

Los autores llevaron a cabo una búsqueda en Medline de informes sobre licantrópía publicados entre los años 1966 y 2002. La búsqueda arrojó 21 artículos, la mayoría correspondientes a presentaciones de casos. Los criterios diagnósticos de licantrópía comprenden la referencia del paciente en un momento de lucidez de que en oportunidades se siente como un animal o un comportamiento similar al de un animal. La bibliografía médica actual describe metamorfosis de ser humano a lobo, perro, gerbo, conejo, caballo, tigre, gato, ave, rana, abeja y otros animales no especificados. En Asia, África y América del Sur se observó la transformación a hiena, tigre, cocodrilo y tiburón. La duración del fenómeno habitualmente es breve, con desaparición de la sintomatología en el lapso de una semana.

Las personas que viven en sociedades preindustriales o que residen en zonas aisladas presentan mayor predisposición. Los conflictos sexuales subconscientes serían otros factores precipitantes. La sintomatología licantrópica puede observarse en diferentes enfermedades mentales. La mayoría de los pacientes sufre algún trastorno afectivo o esquizofrenia. Asimismo, la metamorfosis de hombre a animal puede producirse después de la administración de psicótropicos, como cannabinoides, o estar asociada con el consumo excesivo de alcohol. El fenómeno también está asociado con psicosis orgánicas, demencia e histeria.

En términos psicopatológicos el fenómeno de la licantrópía puede comprenderse como despersonalización, alteración de la integridad del ser, síntoma psicótico, idea sobrevalorada o hipocondría. En los primeros informes los autores interpretaron la licantrópía como una especie de síntoma delirante no específico de una enfermedad, pero que se observa mayormente en la psicosis afectiva y esquizofrénica. Otros investigadores se refieren al aspecto de "posesión", determinado por el contexto cultural. La licantrópía es interpretada como una variedad de experiencias delirantes que no forman una entidad patológica. Por lo tanto, el tratamiento debe estar dirigido a la enfermedad de base (psicosis afectiva y esquizofrénica). La terapia farmacológica es especialmente eficiente en la sintomatología breve secundaria

a la psicosis esquizofrénica, y al empleo de neurolepticos y benzodiacepinas. La sintomatología recurrente o persistente debe ser tratada mediante un enfoque psicoterapéutico. Dado que la sintomatología licantrópica es muy pronunciada clínicamente y parece producirse repentinamente, puede ser considerada un síntoma psicótico.

En opinión de los autores es una experiencia delirante en el sentido de trastorno de la identidad. Los conflictos subconscientes del paciente pueden ser simbolizados por la elección del animal y la experiencia emocional correspondiente. La sintomatología puede ser interpretada como una regresión. También es posible que frente a situaciones amenazantes una estrategia de defensa psicótica, como la sintomatología licantrópica, establezca al paciente. La comunicación es esencial, especialmente en aquellos sujetos que no responden al tratamiento. Si bien la psicoterapia constituye otro elemento terapéutico, hay que tener en mente que incluso la psicoterapia prolongada no puede modificar la persistencia de la sintomatología. Para finalizar, la licantrópía es un fenómeno psicopatológico antiguo y actual que puede ser analizado a través de sus aspectos psicodinámicos.

## 12 - Eficacia del Escitalopram en el Tratamiento de la Fobia Social

Kasper S, Stein DJ, Loft H y Nil R

**British Journal of Psychiatry** 186:222-226, Mar 2005

La fobia social o el trastorno de ansiedad social es una entidad crónica de elevada prevalencia que se inicia durante la adolescencia. Si bien el trastorno está asociado con gran discapacidad educativa y laboral, suele ser inadecuadamente subdiagnosticado y tratado. Los primeros trabajos revelaron que los inhibidores de la monoaminoxidasa eran eficaces para el tratamiento de la enfermedad, aunque sus efectos adversos e interacciones farmacológicas limitaron su empleo. Estudios más recientes establecieron la eficacia de varios inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), recomendados como agentes terapéuticos de primera línea. Los autores estudiaron la eficacia y tolerabilidad del escitalopram en el tratamiento de la fobia social generalizada.

En la experiencia participaron 41 centros de 8 países. Después de una semana de tratamiento con placebo, los participantes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir droga activa o placebo. La dosis inicial de escitalopram fue de 10 mg diarios, con posibilidad de duplicarla después de 4, 6 u 8 semanas de tratamiento sin respuesta satisfactoria de acuerdo a los puntajes de la escala de Impresión Clínica Global de gravedad (CGI-S). Los análisis de eficacia y seguridad se llevaron a cabo después de 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 semanas de tratamiento. La muestra incluyó a pacientes con diagnóstico primario de fobia social generalizada que fueron seleccionados al presentar un puntaje de 70 como mínimo en la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz (LSAS) con exhibición de miedo o de rasgos de evitación en por lo menos 4 situaciones sociales.

La variación del puntaje total de la LSAS fue el parámetro de valoración primario. Esta escala comprende 24 elementos que describen situaciones de desapeño y de interacción social. Cada uno de los elementos recibe puntaje de acuerdo con la presencia de "miedo" y "evitación". Las medidas de valoración secundarias incluyeron la variación de las subescalas de "miedo/ansiedad" y "evitación" de la LSAS, el puntaje de la CGI-S, el

puntaje de la CGI de mejoría (CGI-I), el puntaje de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) para los dominios trabajo, social y familia, y la variación en el puntaje de la Escala de Clasificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg. Las evaluaciones de seguridad se basaron en los signos vitales, peso, pruebas de laboratorio y electrocardiogramas que se llevaron a cabo al inicio y en la semana 12 del estudio.

La población de estudio comprendió 290 individuos, sin diferencias demográficas importantes entre los 2 grupos. La presencia de síntomas depresivos fue baja. El puntaje inicial de la LSAS elevado indicó una población de pacientes notablemente enfermos. El 19% de los participantes abandonó el tratamiento, sin diferencias importantes entre los grupos, si bien un mayor porcentaje de individuos tratados con escitalopram lo hizo debido a los efectos adversos. El puntaje de la LSAS disminuyó en los sujetos bajo tratamiento con droga activa de 96.3 a 62.2 en la semana 12, mientras que en el grupo placebo la variación fue de 95.4 a 68.8. Asimismo, las variaciones en los puntajes de las subescalas de la LSAS fueron estadísticamente significativas a favor del escitalopram al final del tratamiento para "evitación" y a las 6 y 12 semanas para "miedo/ansiedad". La superioridad de la droga activa también se manifestó en las variaciones del puntaje de la CGI-S y de la CGI-I y en los elementos "trabajo" y "social" de SDS. El 54% y el 39% de los integrantes de los grupos escitalopram y placebo, respectivamente, respondieron al tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea, náuseas, fatiga, somnolencia, insomnio, alteraciones en la eyaculación, entre otros. El análisis no reveló variaciones clínicas importantes en los registros electrocardiográficos ni en los parámetros de laboratorio.

La presente experiencia confirma la eficacia y tolerabilidad del escitalopram en el tratamiento de la fobia social generalizada. Los autores destacan que el perfil de seguridad favorable del agente resulta importante en la farmacoterapia de esta patología crónica, que requiere tratamiento prolongado.

### 13 - Influencia del Episodio Traumático en la Evolución Posterior de la Persona

Smith DW, Davis JL y Fricker-Elhai AE

*Child Maltreatment* 9(3):292-303, Ago 2004

Si bien existe amplia investigación que asocia las experiencias de abuso sexual infantil con volver a ser nuevamente víctima en la adolescencia y en la edad adulta, desde el punto de vista científico es difícil realizar una descripción de tales interacciones. Aunque se han propuesto varias posibles teorías para explicar el fenómeno de la repetición, muchos modelos sugieren que la relación que existe entre el abuso infantil y una nueva agresión en la edad adulta está mediada por el comportamiento de la propia víctima, por ejemplo, por abuso de sustancias que altera su juicio, que reduce sus capacidades de autoprotección y que induce a actividades sexuales promiscuas y masoquistas que las exponen a daño. La experiencia de abuso sexual puede afectar el proceso de consolidación de los objetivos emocionales y sociales que conforman la base para la evolución. Más aun, una disgregación precoz puede asociarse finalmente con un compromiso mucho más importante en el funcionamiento posterior. Así, es posible que las alteraciones en las funciones cognitivas sociales en niños y adolescentes víctimas de abuso sean directamente relevantes para las relaciones interpersonales posteriores de la vida.

A pesar de las consecuencias sociales cruciales, la mayor parte de la investigación puso énfasis en los efectos a corto y largo plazo del abuso sexual sobre los síntomas emocionales, tales como miedo, ansiedad y depresión. Aun así, existen importantes indicios de que el papel social también está comprometido, en términos de la percepción del paciente de sí mismo, de los otros y del mundo. Es posible que como consecuencia del trauma, las

víctimas tengan una mayor predisposición a sentir peligro en situaciones que no motivan este sentimiento en otros individuos. Además de un estado de vigilancia excesiva también puede darse la situación inversa: "falta de conciencia" del peligro evidente. Se ha sugerido que estos dos estados psicológicos y fisiológicos opuestos reflejan el intento de la persona por equilibrar la respuesta ante la percepción de amenazas. Por último, recientemente se comenzó a considerar el comportamiento de alto riesgo de los niños víctimas de abuso sexual, con el objetivo de atenuar las emociones negativas, consecuencia de estímulos internos asociados con el trauma.

Las anomalías en el proceso cognitivo tienen consecuencias sustanciales para el funcionamiento de la víctima en muchas áreas y algunos grupos han analizado en particular la forma en la que estos individuos asimilan o acomodan la información; en ocasiones este proceso lleva a hacerles creer que fueron responsables del abuso.

Este estudio analiza las funciones cognitivas sociales en relación con comportamientos de riesgo en adultos con antecedente de abuso sexual en la niñez (ASN), abuso físico en la niñez (AFN), agresión agravada (AA) y ataque sexual del adulto (ASA) en comparación con sujetos sin historia de trauma interpersonal.

La muestra estuvo integrada por 340 estudiantes universitarias, con una edad promedio de 19 años. El 84.4% era de raza blanca; las mujeres afroamericanas representaron el mayor grupo étnico minoritario. Se aplicaron diversas mediciones de comportamiento, entre ellas el *Cognitive Appraisal of Risk Events* (CARE) que permite estimar la percepción del riesgo y de los beneficios asociados con determinados comportamientos. Se consideraron cuatro categorías de conductas riesgosas (abuso de drogas ilícitas; comportamiento ilegal/agresivo; consumo excesivo de alcohol y hábitos sexuales de riesgo). También se aplicó el *Short Inventory of Problems* (SIP) que permite evaluar problemas relacionados con el consumo excesivo de alcohol; el *Trauma Symptom Inventory* (TSI) que valora los síntomas postraumáticos con 10 escalas clínicas; y el *Personal History Questionnaire* (PHQ), creado para esta investigación, con el objetivo particular de recoger las experiencias vividas por la paciente durante su niñez y edad adulta.

El 27% (n: 90) de las 340 participantes refirió ASN y el 25% (n: 84) comunicó experiencias de AFN. El 10% (n: 34) tenía antecedente de abuso sexual y físico durante la infancia. Hubo AA en el 7.9% de los casos (n: 27) y ASA en el 21% de las participantes (n: 71). El 52% (n: 177) no refirió ningún tipo de agresión interpersonal en ninguna etapa de la vida. Las participantes que refirieron algún tipo de abuso durante la niñez tuvieron 5.6 veces más riesgo de referir también agresión sexual en la edad adulta. En cambio, el antecedente de AFN no aumentó el riesgo de ser víctima en el futuro mientras que el ser partícipe de ASN y AFN elevó la probabilidad de agresión sexual del adulto en 5.4 veces.

Los tres grupos de sujetos con antecedente de agresión de algún tipo percibieron significativamente más beneficios asociados con el uso de drogas no permitidas y de conducta sexual peligrosa. Más aun, el grupo ASA encontró mayor beneficio a partir del consumo excesivo de alcohol respecto de personas sin historia de agresión personal.

El análisis univariado indicó que los grupos de víctimas esperaban sustancialmente mayor compromiso en el futuro en términos de drogadicción y comportamiento sexual promiscuo; asimismo, el grupo con historia de ASA anticipó mayor participación en hábitos de alcoholismo. Los hallazgos en conjunto confirmaron que el antecedente de agresión se relacionó con percepción de riesgo de comportamiento sexual peligroso; alcoholismo y consumo de drogas ilícitas (tres de los cuatro comportamientos de riesgo analizados). El grupo de víctimas –en conjunto– no refirió diferencias ostensibles en el consumo de alcohol o en la prevalencia de problemas relacionados con alcoholismo pero en cambio sí mayor nivel de ansiedad, de experiencias de intrusión y de evitación defensiva. En uno de los modelos de análisis, ASA y ASN predijeron varianza única en el compromiso esperado en

términos de abuso de drogas ilícitas. La presencia de síntomas traumáticos no predijo, en cambio, una varianza sustancial. Por el contrario, la aplicación de otro modelo estadístico mostró que la cognición social en términos de beneficios y riesgos está asociada con una significativa porción de la varianza en el consumo esperado de drogas ilegales.

El modelo de regresión que incluyó el comportamiento sexual de riesgo explicó el 9% de la varianza mientras que el que tuvo en cuenta el consumo excesivo de alcohol fue responsable del 5% de ella.

El "ciclo de repetición de víctima" está bien descrito en la literatura empírica pero los procesos subyacentes no se comprenden con exactitud. Este estudio avala la hipótesis de que el haber sido víctima de un ataque de este tipo no incrementa *per se* el riesgo de ser nuevamente víctima en el futuro. Más bien todo parece indicar que la alteración en la cognición social es el trastorno que genera una mayor vulnerabilidad a sufrir nuevos ataques. Los resultados en conjunto sugieren que las víctimas y no víctimas difieren en sus percepciones acerca de los comportamientos de riesgo y en relación con sus expectativas sobre su potencial participación en dichas conductas, aun después del ajuste correspondiente según los síntomas relacionados con el trauma. A pesar de las limitaciones de la investigación, las observaciones avalan fuertemente el importante papel de las percepciones en la predicción del involucramiento en conductas comprometedoras. Los hallazgos son de utilidad para el profesional que debe enfrentarse a personas que han sido víctimas varias veces. La investigación futura deberá buscar mecanismos que ayuden a comprender los procesos por los cuales se genera esta evolución patológica, ya que los resultados son especialmente trascendentes para la aplicación de estrategias de tratamiento y de programas específicos de prevención.

Los análisis estadísticos aplicados revelaron que en general las víctimas de trauma –en comparación con las personas que no fueron víctimas de dichos ataques– perciben mayor beneficio y menos riesgo en asociación con conductas sexuales comprometidas, con el uso de drogas ilegales y con el consumo excesivo de alcohol aunque no así en términos de conductas agresivas/ilegales.

## 14 - Mayor Eliminación de Adrenalina Predice Deterioro Cognitivo

Karlamangla AS, Singer BH, Greendale GA y Seeman TE

*Psychoneuroendocrinology* 30(5):453-460, Jun 2005

El deterioro cognitivo que se asocia con la edad es común y se acompaña de morbilidad importante y pérdida de la independencia. Los niveles elevados de catecolaminas, un marcador de estrés crónico, predicen enfermedad cardiovascular y declinación funcional. Sin embargo, los estudios que evaluaron la asociación entre la concentración de adrenalina en plasma y las anomalías cognitivas han dado resultados contradictorios, probablemente como consecuencia de que los niveles séricos de adrenalina varían sustancialmente durante el día y se afectan por estresantes agudos. La excreción urinaria de adrenalina durante la noche es un marcador más confiable que refleja los niveles en reposo de la actividad simpática. Previamente, los autores encontraron que esta medición predecía independientemente deterioro cognitivo en sujetos de edad avanzada.

El estudio abarcó participantes del *MacArthur of Successful Aging* que incluyó más de 4 000 hombres y mujeres de 70 a 79 años no internados de tres comunidades. Los sujetos fueron evaluados en función de cuatro criterios de funcionamiento físico y dos de función cognitiva de manera tal de identificar a aquellos con el mayor rendimiento. Los participantes fueron evaluados por primera vez en 1988 y, posteriormente, en 1991 y 1995. Recolectaron orina desde las 8 de la noche hasta las 8 de la mañana siguiente para la determinación de los niveles de

adrenalina por cromatografía líquida de alta presión. La función cognitiva se valoró en 5 dominios: identificación (*Boston Naming Test*), construcción, reconocimiento espacial retrasado (versión espacial del *Delayed Spatial Recognition Span Test*), abstracción (*Revised Wechsler Adult Intelligence Scale*) y recuerdo (*Delayed Incidental Recall*). Entre los factores de confusión se tuvieron en cuenta la edad, sexo, características étnicas, peso, talla e índice de masa corporal (IMC). También se consideró el antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) y la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

La muestra final de análisis estuvo integrada por 154 sujetos (57% de sexo femenino y 86% de raza blanca) con una edad promedio de 74.2 años. El peso medio de los pacientes fue de 73.4 kg y el IMC promedio fue de 26.7. El 2% tenía antecedente de ACV y el 9% de las mujeres refirió TRH al inicio del estudio. El 1.3% de los participantes presentó ACV entre el inicio y primer control y el 5.2% entre el primer y el segundo registro.

La concentración de adrenalina aumentó en la muestra de estudio entre 1988 y 1991 pero la funcionalidad cognitiva no declinó sustancialmente en el mismo período. El mayor deterioro cognitivo se registró entre el primer y el segundo seguimiento. Aunque el índice de incremento en la concentración de adrenalina y la modificación en el puntaje en las escalas de memoria se distribuyeron similarmente en hombres y mujeres, los varones experimentaron una caída significativamente más notoria del puntaje cognitivo total. En comparación con los participantes en quienes la concentración de adrenalina descendió entre 1988 y 1991, aquellos con el cambio opuesto presentaron una declinación más importante de la funcionalidad cognitiva entre 1991 y 1995. La asociación persistió aun después del ajuste por otros parámetros de confusión tales como el nivel de cortisol en orina. El análisis por sexo sugirió que este factor modificó considerablemente el efecto de la adrenalina sobre la funcionalidad cognitiva. Luego de la clasificación por sexo, cada duplicación en el nivel de adrenalina se asoció con una declinación de 2.32 puntos en la escala de memoria y con un descenso de 3 puntos en el puntaje cognitivo total en hombres; las asociaciones, en cambio, no fueron significativas en mujeres. En un análisis posterior se incluyeron los ACV presentes al inicio y los que aparecieron durante la evolución. La incorporación de esta modificación no alteró considerablemente los resultados. Por último, señalan los autores, debido a que la grasa corporal protege contra los efectos de las catecolaminas se realizó el ajuste según IMC y circunferencia de cintura y cadera. Sin embargo, el análisis no afectó sustancialmente los hallazgos primarios obtenidos en cada sexo. El control por raza (negra o blanca) tampoco ejerció influencia considerable.

El objetivo primario del estudio fue establecer si los cambios en la concentración de adrenalina en orina en personas de edad avanzada se asocian con declinación cognitiva posterior. Los resultados indican que en hombres ancianos con un alto nivel cognitivo, el mayor aumento en la excreción urinaria de adrenalina al cabo de los 2.5 primeros años de observación se asoció con declinación cognitiva más importante en los siguientes 4.5 años de seguimiento. Esta asociación no estuvo influida por la edad, cambios en la presión arterial ni en el cortisol en orina, por la pérdida de peso o por los ACV. La relación no se registró en mujeres probablemente porque la muestra femenina tuvo un mejor rendimiento cognitivo basal.

El mecanismo biológico por el cual la adrenalina periférica altera el funcionamiento de la memoria no se comprende ya que el neurotransmisor no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo, los estudios animales mostraron que las inyecciones de adrenalina alteran la memoria; es posible que aunque no llegue al cerebro se asocie con daño neuronal por hipoperfusión al estimular trombosis arteriales oclusivas que pueden no reflejarse en ACV clínicamente evidentes.

En conclusión, el estudio confirma que los cambios en la concentración de adrenalina en hombres sanos de 70 a 79 años se asocian independientemente con la modificación de la funcionalidad cognitiva en el tiempo.

## 15 - Comparación de Tasas de Discontinuación del Tratamiento de Diversos Antipsicóticos Atípicos

Kinon BJ, Liu-Seifert H y Adams DH

International Congress on Schizophrenia Research (ICOSR), Abr 2005

La adhesión al tratamiento con antipsicóticos es esencial para lograr el éxito de la terapia. Sin embargo, un elevado porcentaje de enfermos interrumpe la medicación por diversos motivos. La tasa de abandono es un parámetro que puede utilizarse para determinar, en cierta forma, la eficacia del tratamiento. En este estudio los autores analizan trabajos clínicos controlados que compararon olanzapina con otros antipsicóticos atípicos con la finalidad de establecer la tasa de discontinuación asociada con cada fármaco y comprender mejor las causas que motivan el abandono de la terapia.

Se identificaron estudios aleatorizados, a doble ciego y de comparación con otra medicación de 24 a 28 semanas en pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo. Cuatro trabajos clínicos reunieron los criterios mencionados; en ellos olanzapina se comparó con risperidona (n: 1); quetiapina (n: 1) y ziprasidona (n: 2). Las 4 investigaciones abarcaron en total 822 pacientes tratados con olanzapina y 805 enfermos asignados a otros antipsicóticos.

Se consideraron posibles factores de abandono prematuro del tratamiento, entre ellos, efectos adversos, falta de eficacia según la percepción del paciente o del profesional, falta de adhesión, conflictos personales, decisión del médico y recidiva.

La discontinuación por la aparición de efectos adversos psiquiátricos (psicosis o depresión) en combinación con recaída se consideró un parámetro de abandono por agravamiento de los síntomas. La respuesta desfavorable y el empeoramiento sintomático se consideraron ineficacia de la terapia.

La falta de respuesta esperada y el agravamiento de los síntomas fueron los principales motivos de discontinuación prematura de la terapia, independientemente de la medicación. Se registró una diferencia significativa en la tasa de abandono por dichos factores en pacientes asignados a olanzapina (14.2%) u otros antipsicóticos atípicos (24.6%,  $p < 0.0001$ ). En cambio, la frecuencia de discontinuación como consecuencia de intolerancia fue semejante en todos los grupos (olanzapina, 5.6% versus otros fármacos, 7.45%,  $p = 0.13$ ).

En virtud de la discontinuación del tratamiento atribuible a una respuesta desfavorable o agravamiento de los síntomas se observó una diferencia de tratamiento en la tasa global de discontinuación (olanzapina, 46% versus otros antipsicóticos atípicos, 60.6%,  $p < 0.001$ ) y en el tiempo que transcurrió hasta la discontinuación (19.1 semanas en pacientes tratados con olanzapina versus 16.1 semanas en enfermos asignados a otros agentes,  $p < 0.0001$ ).

Independientemente del tratamiento, la respuesta inadecuada y el agravamiento de las manifestaciones clínicas son los motivos más frecuentes de discontinuación de la terapia. Esencialmente menos pacientes asignados a olanzapina abandonan la medicación, porque la frecuencia de estos efectos es sustancialmente inferior a la que se registra con otros antipsicóticos atípicos. La discontinuación precoz del tratamiento puede considerarse un parámetro importante para determinar su eficacia y compararla con la de otros fármacos. La respuesta terapéutica podría ser un factor predictivo predominante de continuidad de una terapia específica.

En virtud del menor índice de abandono por falta de respuesta o por agravamiento de los síntomas en pacientes tratados con olanzapina, la posibilidad de que estos enfermos completen el tratamiento es mucho mayor, concluyen los autores.

## 16 - La Esquizofrenia Grave se Asocia con Elevada Dependencia a la Nicotina

Aguilar MC, Gurpegui M, Díaz FJ y De León J

British Journal of Psychiatry 186:215-221, Mar 2005

La esquizofrenia está asociada con una tasa de tabaquismo superior a la de la población general o a la de otras patologías psiquiátricas. El tabaquismo podría ser un indicador de enfermedad más grave o tendría un efecto favorable en la esquizofrenia al mejorar la sintomatología, disminuir los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos (hipótesis de la automedicación) o ambos. En la presente experiencia los autores exploraron la hipótesis de la automedicación y la posibilidad de que las formas graves de esquizofrenia están asociadas con niveles elevados de adicción a la nicotina.

El estudio se llevó a cabo en 2 centros de salud mental y sus unidades de rehabilitación. La muestra incluyó 250 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, bajo tratamiento con antipsicóticos en el 94% de los casos. La muestra fue clasificada en 3 categorías de acuerdo con el consumo de cigarrillos: A (una mediana de 40 unidades diarias), B (una mediana de 20 unidades diarias) y no fumadores. La sintomatología de esquizofrenia fue evaluada mediante la versión en español de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Los puntajes de la PANSS se dividieron según fueran mayores o menores de 45. Por su parte, la *Simpson & Angus Neurological Rating Scale* permitió valorar los efectos adversos parkinsonianos, mientras que la *acathisia* fue explorada mediante la *Barnes Akathisia Scale*. Los autores consideraron como dosis elevada de antipsicótico el equivalente de 10 mg/kg diarios de clorpromazina o mayor. También quedó consignado el consumo de alcohol y de cafeína. Por último, se utilizó la elevada cantidad de internaciones después de la corrección de la enfermedad para la definición longitudinal de la intensidad de los síntomas psiquiátricos. En el primer análisis los autores probaron la asociación entre la dependencia a la nicotina y el puntaje de la PANSS con el control de variables como sexo, tipo de antipsicótico y dosis, y consumo de alcohol y de cafeína. Similares análisis se repitieron para la cantidad de internaciones, y para los factores negativos, positivos y de desorganización, depresión y ansiedad. En segundo lugar describieron la asociación entre la dependencia a la nicotina y la sintomatología de la esquizofrenia, con la inclusión de la vulnerabilidad a los efectos extrapiramidales.

El análisis reveló que el 69% de la muestra fumaba. Los puntajes medios de la PANSS de los grupos A, B y no fumadores ascendieron a 47.9, 41.4 y 45.7, respectivamente, mientras que las medias de internaciones correspondientes fueron iguales a 6.4, 3 y 2.8. El análisis estadístico reveló que el puntaje de la PANSS y el consumo de nicotina estuvieron significativamente asociados. La dependencia a la nicotina también estuvo notablemente relacionada con el sexo, con el tipo y dosis de antipsicótico y con el consumo de cafeína. La asociación entre el puntaje de la PANSS y la dependencia a la nicotina fue mayor en los pacientes tratados con dosis bajas de antipsicóticos típicos. En estos individuos, el grupo B incluyó la menor cantidad de casos con síntomas clínicos importantes de acuerdo a la PANSS.

La inclusión de la vulnerabilidad a los efectos adversos extrapiramidales reveló una interacción importante con el tipo de antipsicótico y una relación significativa entre el puntaje total de la PANSS y la vulnerabilidad a estas reacciones colaterales. La asociación entre el puntaje de la PANSS y la dependencia a la nicotina fue significativa en quienes recibían dosis bajas de antipsicóticos típicos que evidenciaron vulnerabilidad a los efectos extrapiramidales. Entre estos individuos, el grupo B presentó la menor cantidad de casos con síntomas clínicamente significativos según el puntaje PANSS.

El análisis del factor positivo de la PANSS fue muy similar al del puntaje total de la escala y sustentó la hipótesis de la

automedicación. Los síntomas negativos, de depresión y de ansiedad no se asociaron en forma significativa con la dependencia a la nicotina. Por otra parte, al grupo A le correspondió el mayor porcentaje de internaciones en comparación con el resto de la muestra. La asociación entre la dependencia a la nicotina y la cantidad de internaciones fue significativa sólo en aquellos con síntomas de desorganización.

Los hallazgos sugieren que las formas graves de esquizofrenia con evolución desfavorable, que se manifiestan por síntomas de desorganización residuales o por mayor cantidad de internaciones, se asocian con el consumo elevado de cigarrillos. En el caso de que la nicotina produzca un efecto favorable en la esquizofrenia, éste no es evidente en aquellos con patología más importante.

## 17 - Los Antidepresivos no Aumentan el Riesgo de Suicidio en Adolescentes con Depresión



Valuck RJ, Libby AM, Sills MR y colaboradores

CNS Drugs 18(15):1119-1132, 2004

En 2004 la *Food and Drug Administration* (FDA) informó sobre el mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes pediátricos tratados con antidepresivos.

La depresión pediátrica aumenta las probabilidades de depresión en la edad adulta y de otros trastornos psiquiátricos, con secuelas sociales, médicas y económicas importantes. Las pautas terapéuticas recomiendan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como terapia inicial en la fase aguda del trastorno depresivo mayor (TDM), si bien la mayoría de ellos no ha sido aprobada por la FDA para el empleo pediátrico.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) no son recomendables debido a su ineficacia y perfil de seguridad. La depresión pediátrica está asociada con la quintuplicación de las probabilidades de intento de suicidio, los pacientes con TDM experimentan mayor riesgo. En la presente experiencia los autores evaluaron el posible vínculo entre el tratamiento con antidepresivos y los intentos de suicidio en adolescentes con diagnóstico de TDM.

La población de estudio incluyó 24 119 pacientes de entre 12 y 18 años que recibieron el diagnóstico de TDM, un antidepresivo o ambos entre 1998 y 2003. El seguimiento se prolongó en promedio por 1.36 año. El intento de suicidio fue el parámetro de evaluación primario. Los otros diagnósticos incluidos en el análisis comprendieron toxicomanía, esquizofrenia, otros trastornos mentales, patologías crónicas y diagnóstico de enfermedades terminales (HIV/sida, neoplasias). La terapia antidepresiva fue clasificada como ATC, ISRS, otros, varios antidepresivos y sin prescripción de antidepresivos. La exposición a la terapia antidepresiva fue cuantificada mediante medidas separadas de adhesión y duración. La adhesión fue determinada mediante el cálculo de la cantidad de días de tratamiento dividida por el tiempo transcurrido entre la primera y la última prescripción más los días de administración de la última prescripción. La duración de la exposición fue dividida en 3 categorías que comprendieron menos de 8 semanas, menos de 6 meses y más de 6 meses.

La estadística descriptiva clasificó los sujetos por año de diagnóstico del TDM y por grupo de tratamiento. Las tasas de intento de suicidio se calcularon por cantidad de sujetos, porcentajes de pacientes y sobre la base del seguimiento personal mensual. Por último, los autores evaluaron la posible relación entre el empleo de antidepresivos y el intento de suicidio de acuerdo con el tratamiento recibido y las características demográficas y clínicas.

El análisis reveló que el empleo de antidepresivos aumentó en los últimos 5 años; el 5% de los adolescentes recibió alguna de estas drogas en 1998, valor que aumentó al 37% en 2002. La administración de ISRS se elevó de menos del 1% al 10% en 2002. La fluoxetina comprendió el 5% de los fármacos

utilizados en los últimos 3 años. El empleo de otros antidepresivos se elevó de menos del 1% en 1998 al 5% en 2002. La utilización de ATC fue excepcional (menos del 1%) durante el período de estudio. El 71.8% de los pacientes no recibió antidepresivos en los 6 meses posteriores al primer diagnóstico de TDM, el 19.1% estaba bajo tratamiento con ISRS, el 0.2% recibió ATC, el 2% fue tratado con otros agentes y el 6.9% recibió más de un antidepresivo.

El porcentaje de sujetos que intentaron suicidarse varió de 0 en el grupo tratado con ATC al 2.2% en quienes recibieron ISRS y al 2.3% en los aquellos tratados con varios antidepresivos. Hubo 345 casos con un intento de suicidio como mínimo después del primer diagnóstico de la enfermedad, con una tasa de incidencia del 1.4%. El sexo femenino, la intensidad de los indicadores de enfermedad y la menor edad al momento del diagnóstico del TDM fueron los factores que se asociaron de forma independiente con mayor riesgo de intento de suicidio.

La duración del tratamiento superior a los 6 meses se asoció en forma significativa con menor riesgo de intento de suicidio en comparación con las intervenciones inferiores a 8 semanas. Por último, variables como la psicoterapia, el diagnóstico de toxicomanía, el diagnóstico de esquizofrenia o de cualquier otra patología mental y la cantidad de enfermedades crónicas se asociaron con la gravedad del TDM.

La información derivada de la presente experiencia expone la complejidad de las relaciones entre enfermedad, tratamiento y resultados. El estudio demostró que la relación entre el tratamiento con antidepresivos y el intento de suicidio en adolescentes debe ser descompuesta para tratar la causalidad, poniendo especial énfasis en las relaciones longitudinales. Los autores consideran que el tipo de tratamiento antidepresivo y el momento de su administración en relación con el intento de suicidio deben estudiarse mediante trabajos clínicos prospectivos.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat042/05418007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05418007.htm)

## 18 - Eficacia Global del Tratamiento en Esquizofrenia y Trastornos Relacionados según la Continuidad de la Terapia Antipsicótica

Stauffer VL, Beasley CM, Liu-Seifert H y colaboradores

International Congress on Schizophrenia Research, Abr 2005

La discontinuación del tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia se asocia con mayor índice de recaída, internación y costos de la terapia. El abandono del tratamiento por cualquier motivo es una buena medición de evolución a largo plazo, refleja la evaluación del enfermo y del profesional acerca del tratamiento, incorpora dominios importantes en términos de tolerancia y eficacia y tiene relevancia clínica y económica, entre otros aspectos favorables. Una mejor comprensión de estos patrones y de las razones que motivan el cese del tratamiento permitiría mejorar la adhesión prolongada y la elección del antipsicótico. Existen indicios de que la continuidad es mayor en pacientes que reciben antipsicóticos atípicos en comparación con fármacos convencionales. En este análisis integrado se valora la tasa de discontinuación de la terapia con varios fármacos en función de los resultados de estudios clínicos aleatorizados y a doble ciego.

Se consideraron trabajos aleatorizados, a doble ciego y comparativos de 12 semanas o más de duración en pacientes con esquizofrenia o patologías relacionadas. Los estudios debían abarcar al menos 20 enfermos en cada grupo (2 o más estudios para cada comparación de fármacos).

Entre las investigaciones que reunieron los criterios de inclusión

5 compararon 421 pacientes tratados con olanzapina *versus* risperidona (n: 426); 2 evaluaron enfermos asignados a olanzapina o ziprasidona (n: 550 y 525, respectivamente); 5 compararon olanzapina (en 537 pacientes) y haloperidol (en 439 pacientes) y 3 estudiaron a sujetos que recibieron olanzapina o clozapina (n: 201 y 202, respectivamente). Los pacientes presentaban esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme y esquizoafectivo según criterios del DSM-IV-TR. Se calculó el tiempo de continuidad del tratamiento y los motivos por los cuales se interrumpió.

El *hazard ratio* (HR) de continuidad de terapia con olanzapina, respecto de los restantes agentes fue de 1.4, 1.2, 1.3 y 1.6 en comparación con haloperidol, clozapina, risperidona y ziprasidona, respectivamente. No se registró interacción significativa entre el efecto del tratamiento (según el HR) y el estudio respectivo. Alrededor del 54% de los enfermos tratados con olanzapina continuó hasta el final de la investigación, en comparación con el 46%, 45%, 35% y 55% de los pacientes asignados a risperidona; ziprasidona; haloperidol y clozapina, respectivamente.

Los resultados de este metaanálisis indican que la olanzapina se asocia con mayor probabilidad de continuidad de la terapia en relación con otros antipsicóticos (con excepción de clozapina). Los análisis adicionales también sugieren que la olanzapina se acompañaría de mayor posibilidad de persistencia de la terapia *versus* quetiapina. Las investigaciones que compararon olanzapina y otros agentes incluyeron pocos pacientes y, por lo tanto, no permiten obtener conclusiones definitivas.

## 19 - Alteraciones de Neurotransmisores en Pacientes con Anorexia Nerviosa

Bosanac P, Norman T, Burrows G y Beumont P

*Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39(3):146-153, Mar 2005

La anorexia nerviosa se caracteriza por morbilidad física importante y alteraciones psicosociales semejantes a las que se observan en pacientes con esquizofrenia. Es el trastorno psiquiátrico que se asocia con la mortalidad más elevada. La prevalencia oscila entre el 0.5% y el 3.7%.

En la actualidad, la rehabilitación nutricional y la psicoterapia representan la base del tratamiento de la anorexia nerviosa; los antipsicóticos tienen un papel adyuvante importante. En este trabajo, los autores revisan la utilidad y eficacia de estos fármacos en el tratamiento de pacientes con anorexia nerviosa, fundamentalmente en términos de la modulación potencial de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico.

Si bien la psicopatología esencial de la anorexia nerviosa por lo general fue refractaria a los psicotrópicos, en la actualidad se prescriben dosis bajas de antipsicóticos atípicos en pacientes con pensamientos psicóticos, ansiedad o características obsesivas. Sin embargo, algunos aspectos que no tienen que ver con la medicación en sí misma pueden influir en la tolerabilidad y seguridad de la terapia. Entre ellos cabe considerar los trastornos de electrolitos y las alteraciones metabólicas, cardíacas, gastrointestinales y neurológicas asociadas por la inanición. Además, la psicopatología de la anorexia nerviosa puede comprometer la adhesión al tratamiento. Aun así, existe evidencia de que en la anorexia nerviosa hay anomalías en la regulación de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico que pueden modularse con antipsicóticos atípicos.

El sistema serotoninérgico está involucrado en la modulación del apetito y en la saciedad posprandial. La menor neurotransmisión y activación de receptores serotoninérgicos se asocia con mayor consumo de alimentos y aumento de peso. Aunque la actividad serotoninérgica alterada podría ser secundaria a la depleción de triptófano, la actividad anormal parece persistir luego de la restauración del peso. Asimismo, algunos estudios sugieren respuesta serotoninérgica anormal en vías hipotalámicas e

hipofisarias postsinápticas que se mantiene luego de la recuperación del peso. Los trabajos con tomografía con emisión de positrones de receptores centrales 5-HT<sub>2A</sub> con altanserina, un ligando específico de dicho receptor, confirmaron la participación de amígdala, hipocampo y corteza cingulada en los neurocircuitos serotoninérgicos en ciertos pacientes con anorexia nerviosa.

El sistema dopaminérgico modula la motivación por la alimentación. La dopamina también está involucrada en la inhibición de la ingesta de grasas. El aumento de la actividad dopaminérgica central en pacientes con anorexia nerviosa se refleja en alteración de la secreción suprarrenal de andrógenos y respuesta anormal de prolactina luego del bloqueo de los receptores centrales D<sub>2</sub>. Los estudios de marcadores de actividad dopaminérgica central en líquido cefalorraquídeo en pacientes con anorexia nerviosa han sido contradictorios, con normalización o persistencia de los niveles después de la restauración del peso.

Algunas referencias recientes sugieren que la olanzapina y risperidona pueden ser de utilidad en pacientes con anorexia nerviosa. En relación con el primer fármaco (utilizado en dosis de 1.25 a 15 mg diarios) se publicaron tres estudios abiertos y una comparación aleatorizada *versus* clorpromazina. Los resultados en general sugieren beneficio de la olanzapina.

La risperidona fue evaluada en adolescentes con anorexia nerviosa en dos estudios abiertos, después del tratamiento con haloperidol, con mejoría importante luego del cambio de la medicación. Por último, una investigación que comparó amisulprida, fluoxetina y clomipramina reveló un aumento más importante de peso en los pacientes del primer grupo. Sin embargo, no hubo diferencias en la percepción de la imagen corporal, en la fobia por el peso y en la frecuencia de amenorrea.

Los hallazgos inconclusos en relación con la persistencia de las alteraciones en la regulación serotoninérgica y dopaminérgica en anorexia nerviosa ponen de manifiesto la dificultad de considerar la resolución de las anomalías endocrinológicas inducidas por la inanición y la magnitud de la mejoría motivada por la recuperación del peso, como únicas medidas de evaluación. Asimismo, los resultados son difíciles de interpretar por la variedad de criterios utilizados en la definición de evolución y recuperación.

## 20 - Los Antipsicóticos Atípicos no Aumentan el Riesgo de Accidente Cerebrovascular

Gill SS, Rochon PA, Herrmann N y colaboradores

*BMJ* 330(7489):445-448, Feb 2005

Los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD) incluyen diversas manifestaciones, entre ellas agresión física y alucinaciones. Habitualmente los pacientes con SCPD son tratados con antipsicóticos atípicos. Sin embargo, recientemente se suscitó preocupación por la posible asociación entre dichos fármacos y un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes de edad avanzada. La relación, en cambio, no se ha descrito en sujetos tratados por esquizofrenia o por otras patologías. En este trabajo, los autores comparan la incidencia de internaciones por ACV en adultos dementes tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.

A partir de bases de datos administrativas de Ontario, Canadá, se identificaron sujetos de 65 años o más con diagnóstico de demencia y sin antecedente de tratamiento con fármacos antipsicóticos. Se identificaron dos cohortes de enfermos con estas características: la primera incluyó pacientes tratados por primera vez con antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina y quetiapina) mientras que la segunda abarcó enfermos medicados por primera vez con antipsicóticos típicos de elevada o de baja potencia. Se excluyeron pacientes medicados con antipsicóticos por vía oral, sujetos con trastornos psicóticos que pudieran afectar el

patrón de uso de la medicación y los individuos que recibieron clozapina, una droga que no se empleó habitualmente en Ontario, durante el período de la investigación. Se enrolaron pacientes en las 2 cohortes entre 1997 y 2002. Se aseguró que ninguna de las medicaciones en cuestión hubiera sido recibida con anterioridad. El punto primario de análisis fue la internación con diagnóstico primario de ACV isquémico, por varios motivos. En opinión de los autores, la precisión diagnóstica de los ataques isquémicos transitorios es relativamente escasa en las bases administrativas y comparativamente pocos enfermos con ataques de este tipo son internados. Además, el riesgo de ACV inmediatamente después del episodio isquémico transitorio es elevado. Los pacientes fueron observados hasta que se presentara la complicación neurológica, hasta que interrumpieran el tratamiento con antipsicóticos, hasta el fallecimiento o hasta la finalización del estudio, en marzo de 2002. Se tuvo en cuenta si en el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos atípicos hubo cambio de una droga a otra con la finalidad de establecer el riesgo asociado con cada fármaco en particular.

Se identificaron 32 710 sujetos adultos con demencia: 17 845 recibieron antipsicóticos atípicos y 14 865 fueron tratados con antipsicóticos típicos. En el primer grupo, el 75.7% recibió risperidona, el 19.4% fue tratado con olanzapina y el 4.9% recibió quetiapina. Las características basales de las cohortes fueron semejantes. Los factores de riesgo tradicionales de ACV isquémico, tales como fibrilación auricular y ACV previo, fueron frecuentes en sujetos adultos con demencia.

No se encontró que el riesgo de ACV isquémico en ancianos con demencia tratados con antipsicóticos atípicos fuese significativamente distinto que el de enfermos que recibían antipsicóticos típicos (*hazard ratio* [HR] sin ajuste 1.06; HR con ajuste 1.01). El riesgo de ACV en enfermos asignados a risperidona, olanzapina y quetiapina (HR con ajuste 1.04, 0.91 y 0.78, respectivamente) no fue sustancialmente diferente que el de aquellos que recibieron antipsicóticos típicos. Tampoco se registraron diferencias al analizar poblaciones seleccionadas de pacientes. Aquellos tratados crónicamente (dos o más prescripciones consecutivas) con antipsicóticos atípicos no tuvieron riesgo mayor de ACV en comparación con los que recibieron también crónicamente antipsicóticos típicos.

El riesgo de ACV en el subgrupo de pacientes enrolados entre abril de 2000 y marzo de 2002 no fue significativamente diferente entre los que recibieron fármacos típicos o atípicos (HR ajustado de 0.98).

En esta cohorte de sujetos adultos con demencia y SCPD tratados con antipsicóticos atípicos, el riesgo de ACV isquémico fue semejante al observado en enfermos que recibieron antipsicóticos típicos. La incidencia, por su parte, fue semejante a la referida en investigaciones anteriores. La frecuencia del trastorno fue más alta en grupos definidos de riesgo de ACV, entre ellos, pacientes con fibrilación auricular y ACV previo. En cambio, no se encontró mayor riesgo entre los tratados crónicamente, fenómeno que sugiere falta de asociación entre el uso de antipsicóticos atípicos y eventos cerebrovasculares.

Por el contrario, algunos trabajos previos habían encontrado mayor riesgo en relación con el uso de risperidona y olanzapina. Los episodios aparecían rápidamente después de iniciado el tratamiento y, por ende, es improbable que obedecieran a efectos de las drogas sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos. Más bien, es posible que el mecanismo involucre la hipotensión ortostática y la hiperprolactinemia que podría inducir agregación plaquetaria. Sin embargo, en algunos trabajos, la risperidona inhibió la agregación de plaquetas.

Los profesionales que asisten a pacientes con demencia y que presentan trastornos del comportamiento deben, en primer lugar, descartar otras enfermedades médicas asociadas con delirio. Una vez que se diagnostica SCPD, las medidas farmacológicas deben considerarse en cada enfermo en particular.

## 21 - Uso de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina en la Depresión en Adultos con HIV

Caballero J y Nahata MC

*Annals of Pharmacotherapy* 39(1):141-145, Ene 2005

Actualmente existen en el mundo 40 millones de personas que padecen infección por HIV o sida. Durante la última década, el tratamiento antirretroviral de gran actividad ha incrementado la expectativa de vida de estos pacientes, que tienen una probabilidad doble de padecer trastornos depresivos mayores.

Aunque no resultaron concluyentes, algunos estudios sugieren que la depresión y el estrés podrían producir una disminución en la función inmune debido a un descenso en la cantidad de células *natural killer* y linfocitos T CD8+. Entre los antidepressivos, parece que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden ser de elección en los pacientes HIV positivos debido a su eficacia, seguridad y tolerabilidad.

Los autores realizaron una búsqueda de toda la bibliografía en lengua inglesa sobre el tema, empleando Pre-Medline y Medline (1966-mayo de 2004). Los términos que utilizaron para la búsqueda fueron los nombres genéricos de diversos antidepressivos y antirretrovirales, depresión, virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida; incluso contactaron a algunos fabricantes de ISRS para obtener la información pertinente. En los diferentes ensayos clínicos el principal método para evaluar la eficacia de los ISRS en adultos HIV seropositivos fue la identificación de los cambios presentados por los pacientes en diversas escalas diagnósticas de depresión. La mayoría de los estudios controlados incluían antidepressivos tricíclicos (ATC) e ISRS.

Un estudio controlado con placebo informó la mayor eficacia de la fluoxetina –el ISRS más evaluado en los adultos con HIV– en comparación con placebo. Cuando al tratamiento con ISRS se le agregó terapia de grupo, dos estudios mostraron resultados diferentes. Uno, de 47 participantes, demostró que aunque ambos grupos recibían psicoterapia grupal semanalmente, al cabo de 7 semanas la fluoxetina era más eficaz que el placebo. El otro, que incluía 20 pacientes, no evidenció diferencias significativas entre ambos grupos. Los pacientes con depresión grave requerirían dosis mayores de fluoxetina. No obstante, los autores hacen la salvedad de que las dosis de fluoxetina de 40 mg/día o mayores se asociarían con un riesgo incrementado de síndrome de la serotonina cuando se coadministra con efavirenz, ritonavir o, en menor medida, saquinavir.

A pesar de su similar eficacia, se encontraron más efectos adversos asociados con los ATC que con los ISRS. Un estudio halló una mayor incidencia de abandono del tratamiento con imipramina debido a los efectos anticolinérgicos asociados, en comparación con la paroxetina o placebo.

Las causas de abandono del tratamiento incluyen los efectos adversos, el contexto social y la raza. Los efectos adversos más frecuentes de los ISRS fueron ansiedad, diarrea, insomnio y disfunción sexual. No obstante esto, y con la excepción de la fluvoxamina, la mayoría de los pacientes continuó en tratamiento y sus resultados fueron favorables. Por otra parte, y en relación con los pacientes infectados por HIV, los autores señalan que éstos podrían presentar mayores tasas de abandono del tratamiento. Los autores suponen, entonces, que los pacientes con HIV tendrían una tolerancia similar para la fluoxetina, sertralina, citalopram y paroxetina, y que la mayoría de los efectos adversos serían leves y transitorios.

Se han comunicado una serie de síndromes serotoninérgicos ocasionados por el tratamiento concurrente de fluoxetina y antirretrovirales (efavirenz, ritonavir). Los síntomas

serotoninérgicos consistieron en confusión, agitación, hipertermia, ansiedad, vómitos, diarrea, acatasia y diaforesis, pero se resolvieron con la reducción de la dosis de fluoxetina a 20 mg/día y las de ritonavir y efavirenz a 800 y 600 mg/día, respectivamente.

Los autores remarcan que la mayoría de las interacciones farmacológicas sobre las cuales encontraron referencias en la bibliografía, se asocian con altas dosis de ritonavir que no son actualmente utilizadas con frecuencia. Diversos antirretrovirales han sido aprobados por la FDA, como atazanavir, fosamprenavir, abacavir, tenofovir, emtricitabina y enfuvirtida. El atazanavir y el fosamprenavir, ambos inhibidores de la proteasa del HIV, pueden causar potenciales interacciones farmacológicas mediante la inhibición del CYP3A4. Aunque hasta noviembre de 2004 no se ha comunicado ningún caso de interacciones entre el atazanavir o el fosamprenavir y los antidepresivos, tales antirretrovirales deberían ser utilizados con precaución si se administran conjuntamente antidepresivos que se metabolizan mediante CYP3A4 (fluvoxamina, fluoxetina, sertralina). Si hubiera preocupación acerca de eventuales interacciones, deberían considerarse ISRS como el citalopram, la sertralina y posiblemente el escitalopram. Puesto que actualmente los pacientes con HIV ven extendida su vida, podrían experimentar depresión y necesitar un tratamiento con ISRS. La eficacia y los efectos adversos de todos ellos son similares. Estos agentes no afectarían el recuento de linfocitos CD4+ ni la carga viral. La sertralina, el citalopram y, posiblemente, el escitalopram presentarían menores interacciones con los antirretrovirales, en comparación con otros ISRS. Las dosis de los antidepresivos deberían ser tituladas lentamente a lo largo de varias semanas y efectuarse un control cercano de los efectos adversos. Antes de implementar un nuevo antidepresivo, debería realizarse un ensayo de por lo menos 6-8 semanas a la máxima dosis tolerada. En el caso de que se requiriera la discontinuación del ISRS, ésta no debería hacerse de un modo abrupto para así poder minimizar los efectos adversos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dato043/05510011.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dato043/05510011.htm)

## 22 - El Alcoholismo Produce Disminución de la Materia Gris y Aumento del Líquido Cefalorraquídeo

*Cardenas VA, Studholme C, Meyerhoff DJ y colaboradores*

**Psychiatry Research-Neuroimaging** 138(2):115-130, Feb 2005

La resonancia magnética se utiliza para estudiar los efectos del consumo crónico de alcohol en el cerebro de los alcohólicos, quienes suelen presentar agrandamiento de los ventrículos y de los surcos, y pérdida de volumen en regiones localizadas de las materias gris y blanca, cerebelo, tálamo, hipotálamo y núcleo caudado. En la presente experiencia los autores analizan las diferencias en las dimensiones cerebrales regionales asociadas al consumo elevado de alcohol crónico, calculan los efectos de acuerdo al sexo y analizan la influencia de los antecedentes familiares de alcoholismo en la estructura cerebral. La muestra incluyó consumidores de escasa y gran cantidad de alcohol, grupos A y B, respectivamente, que formaron parte de un estudio sobre los efectos del HIV y del consumo crónico de alcohol en la morbilidad del sistema nervioso central. Cada grupo incluyó 49 personas. Los consumidores de menos de 45 (hombres) y 35 (mujeres) bebidas estándar (1.36 g de alcohol/bebida) por mes formaron parte del grupo A, mientras que quienes consumían más de 100 (hombres) y 80 (mujeres) bebidas por mes y mantuvieron este nivel en los 3 años previos al estudio integraron el grupo B. Los antecedentes familiares de alcoholismo se establecieron mediante el empleo de un cuestionario utilizando un árbol

genealógico. También se determinó la dependencia al alcohol o el alcoholismo en los 12 meses anteriores de acuerdo con los criterios del DSM-IV. El análisis comprendió la evaluación de los efectos del consumo de alcohol en los volúmenes de los lóbulos, materias gris (MG) y blanca (MB) y del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las variables dependientes fueron los volúmenes de los lóbulos, en tanto que las variables independientes incluyeron la edad, el sexo y el consumo del alcohol.

El análisis reveló que resultaron importantes los efectos de la edad, el consumo elevado de alcohol y el sexo sobre la MG. Los volúmenes de MG disminuyeron con la edad en todos los lóbulos, fenómeno de mayor magnitud en las mujeres. El consumo elevado de alcohol redujo las dimensiones de la MG en todos los lóbulos, con excepción del frontal. Los volúmenes de la MB fueron menores en las mujeres en todos los lóbulos, con excepción del frontal. El consumo elevado de alcohol no afectó las dimensiones de la MB. Las mujeres presentaron menores volúmenes de LCR en todos los lóbulos, aunque la diferencia con los hombres alcanzó significación estadística sólo en el lóbulo parietal. Los niveles del LCR aumentaron con la edad en todos los lóbulos, excepto en el occipital, y fueron superiores en los integrantes del grupo B.

El análisis reveló una relación importante entre la edad y la cantidad de bebidas consumidas mensualmente y la MG en los integrantes del grupo B. En estos individuos, los volúmenes de la MG disminuyeron con la edad en todos los lóbulos. La reducción de la MG fue más importante en el lóbulo frontal. Por otra parte, en el grupo B, la edad y los antecedentes familiares de alcoholismo influyeron notablemente en los niveles del LCR. Los integrantes del grupo B con el antecedente de al menos un familiar con problemas de alcoholismo exhibieron volúmenes de LCR notablemente inferiores en todos los lóbulos, excepto el temporal. El antecedente familiar de alcoholismo no afectó los volúmenes de MG y MB en ninguno de los 2 grupos.

El análisis también reveló que los integrantes del grupo B presentaron expansión del LCR en los surcos, particularmente en el lóbulo frontal izquierdo y en la porción anterior de la cisura interhemisférica. Estos sujetos presentaron contracción de la MG en el lóbulo temporal derecho en la cisura de Silvio. También se comprobó contracción de la MG y la MB cerca del hipocampo posterior, la corteza entorrinal y en la región temporooccipital.

Los autores comprobaron la reducción del volumen de la MG y aumento del volumen del LCR en sujetos que consumen cantidades elevadas de alcohol. Asimismo, observaron que la variación de la MG fue superior en las mujeres, así como los efectos del sexo en la composición tisular en todos los lóbulos. También encontraron asociaciones entre el grado de consumo de alcohol y el volumen de MG y del LCR, así como menores niveles del último en los grandes consumidores de alcohol con antecedentes familiares de alcoholismo.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.