

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 SIIC.
Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.

13 - Trastorno Bipolar: Correlato Imagenológico

Monkul ES, Malhi GS y Soares JC

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry
39(4):222-226, Abr 2005

En los últimos tiempos el trastorno bipolar ha sido investigado a través de estudios por imágenes que incluyen la resonancia magnética (RM) morfométrica y espectroscópica (RME). Dichos estudios han puesto de manifiesto que en esta enfermedad se alteran en especial la corteza prefrontal, estructuras temporales medias, el cuerpo estriado y el cerebelo. La regulación neuronal de los estados de ánimo compromete estas estructuras a través de dos circuitos: el límbico-talámico-cortical y el límbico-estriado-pálido-talámico.

En este estudio, los autores revisaron los datos provenientes de la literatura acerca de los procedimientos por imágenes utilizados en el trastorno bipolar.

Se realizó una búsqueda electrónica a través de Medline que contempló los artículos publicados entre 1966 y 2004. Se incluyeron los estudios realizados *in vivo* publicados en idioma inglés que hubieran utilizado criterios diagnósticos de investigación o los del DSM-III, DSM-III-R o DSM-IV para trastornos del estado de ánimo, que contaran con controles sanos, que hubieran incluido un mínimo de 15 pacientes y empleado RM o RME.

Los estudios con RM mostraron aumento significativo del tamaño de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo de los pacientes bipolares. El agrandamiento del ventrículo lateral derecho fue la alteración más representativa observada con esta técnica. También se informó en estos pacientes disminución de la sustancia gris cortical y una declinación de ésta con la edad más pronunciada en comparación con los controles sanos. Sin embargo, en los individuos medicados con litio se observó un aumento del volumen de la sustancia gris.

La corteza prefrontal constituye una región clave en la regulación del ánimo. Estudios histológicos *post mortem* han mostrado la reducción del número de células gliales de dicha corteza y la disminución de la densidad neuronal glial y neuronal de la corteza prefrontal dorsolateral. Con métodos morfométricos basados en el vóxel se cuantificó la disminución volumétrica de la sustancia gris cingulada anterior. Resultaron de interés los hallazgos observados en la corteza cingulada de los niños y adolescentes con enfermedad bipolar y la posibilidad de que el litio previniera o revirtiera los cambios en la sustancia gris.

Distintos trabajos informaron el agrandamiento amigdalino en adultos con enfermedad bipolar, sin aumento hipocampal, sugiriendo que la hipertrofia de esta región podría reflejar la disfunción del ánimo en los pacientes bipolares. En los niños y adolescentes afectados, si bien el volumen amigdalino parece estar disminuido habría una correlación entre la duración de la enfermedad y el tamaño de la amígdala, lo que indicaría la existencia de alteraciones del neurodesarrollo o de los mecanismos compensatorios conforme la enfermedad progresa.

Dos estudios identificaron la reducción del área del cuerpo calloso en pacientes bipolares adultos y uno más reciente hizo lo propio en un individuo joven. Esto sugiere que la disfunción de la sustancia blanca del cuerpo calloso quizá se deba a la alteración de la mielinización, lo que podría dañar la comunicación interhemisférica.

El tálamo es la principal estructura involucrada en los procesos fisiopatológicos de los trastornos del estado de ánimo, pero la mayor parte de los estudios realizados en pacientes bipolares no han podido identificar alteraciones en esta región. Algunos datos muestran aumento, otros reducción y otros no indican cambios relacionados con el volumen talámico.


Los únicos dos estudios con RM publicados no hallaron cerebelos o vermis reducidos significativamente en pacientes bipolares en comparación con controles sanos. Sin embargo, uno de ellos mostró que el área vermicular V3 se redujo significativamente en sujetos con múltiples episodios comparados con los que presentaron un episodio único y los controles, sugiriendo que los cambios anatómicos del vermis se pueden originar en procesos neurodegenerativos durante el curso de la enfermedad.

La mayor parte de los estudios mostró que los pacientes con enfermedad bipolar presentan una frecuencia mayor de hiperintensidades de la sustancia blanca en comparación con los controles sanos. Estas se relacionan con los cambios en el contenido acuoso del cerebro. En los pacientes bipolares, estos cambios se han asociado con un pronóstico desfavorable, sexo femenino e internaciones psiquiátricas múltiples. Se ha informado la prevalencia y gravedad de las hiperintensidades de la sustancia blanca en adolescentes con trastorno bipolar, así como en los niños con este cuadro o depresión unipolar, alteraciones de la conducta o trastorno por déficit de atención.

El agrandamiento del ventrículo lateral derecho es otro hallazgo de los estudios por RM en los pacientes bipolares, el cual es particularmente sensible al número de episodios y la gravedad del curso de la enfermedad.

Otro hallazgo frecuente es un menor volumen cortical prefrontal y algunos autores han sugerido que la disminución de la modulación prefrontal en el circuito límbico anterior puede resultar en la disregulación del ánimo.

Hasta el momento no existen pruebas concluyentes de la asociación de los cambios neuroanatómicos observados en los pacientes bipolares con una etiología neuroevolutiva o neurodegenerativa. El estudio de poblaciones especiales, como la pediátrica resultará útil para dilucidar muchos de estos interrogantes, en virtud de que tienen una carga genética elevada para la enfermedad y menos factores de confusión asociados con el tipo de tratamiento y la evolución crónica de su condición.

 Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/dat045/05o14009.htm

14 - Eficacia y Seguridad de la Terapia de Reemplazo Hormonal en el Tratamiento de la Demencia

Almeida OP, Flicker L

International Psychogeriatrics 17(2):155-164, Jun 2005

El objetivo de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) es el alivio de los síntomas menopáusicos. Los primeros trabajos llevados a cabo con este tratamiento mostraron que las mujeres tenían menos probabilidades de desarrollar fracturas osteoporóticas y cáncer colorrectal. Otros estudios observaron también que disminuía la posibilidad de la aparición de demencia.

Los estudios de laboratorio mostraron que los estrógenos promueven el brote neuronal y la actividad colinérgica, aumentan la plasticidad neuronal en el hipocampo, regulan la expresión de la apolipoproteína E, disminuyen el estrés oxidativo y reducen los niveles cerebrales de la proteína beta-amiloide. La acumulación de esta última se considera el proceso fisiopatológico clave del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA).

En los seres humanos, los resultados de cuatro de doce estudios de casos y controles y tres de cuatro de cohortes mostraron disminución del riesgo de EA con la TRH.

Por otra parte, datos provenientes del *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) sugirieron que la TRH (estrógenos + progestágenos) aumentaba el riesgo de demencia. Más recientemente, los resultados en la rama de tratamiento sólo con estrógenos del WHIMS mostraron que éstos no disminuían el riesgo de demencia a los 5 años. Además, cuando las mujeres medicadas con estrógenos solamente y estrógenos + progestágenos se analizaron agrupadas, se observó que el riesgo de demencia aumentaba significativamente en aquellas tratadas con hormonas en comparación con las que recibieron placebo.

Los estudios de observación que mostraron que la TRH disminuye el riesgo de demencia están sustentados sobre bases fisiológicas sólidas. Sin embargo, el WHIMS no sólo no reprodujo tales hallazgos, sino que demostró que el empleo de estrógenos y progestágenos aumentaba el riesgo de demencia.

Estas diferencias podrían deberse a que los estudios de casos y controles tienden al sesgo de selección y pueden estar afectados por variables no medidas que operan como factores de confusión. Por ejemplo, las mujeres que reciben TRH es menos probable que tengan hipertensión, diabetes y antecedente de accidentes cerebrovasculares en comparación con las no tratadas, y todos estos factores están asociados con la EA. Puede haber un menor grado de comunicación de eventos, lo que lleva a la conclusión de que las mujeres que emplean TRH tienen menor probabilidad de padecer EA (sesgo de memoria).

Por otra parte, los estudios de cohortes pueden estar sujetos al sesgo de supervivencia. En virtud de los eventos adversos, las mujeres tratadas con TRH pueden "perderse" más fácilmente en los seguimientos que las no tratadas. Por lo tanto, es posible que aquellas pacientes que "sobreviven" estén más sanas que las que abandonan un estudio, lo que nuevamente puede sesgar los resultados a favor del grupo tratado con TRH. Este sesgo puede ulteriormente acrecentarse al prescribir la TRH a las mujeres sanas (*Million Women Study Collaborators*, 2002), las cuales, como se mencionó, están expuestas a un menor riesgo de padecer EA. Este "sesgo de prescripción" asociado con la TRH no puede ser ajustado con facilidad en los análisis de los estudios de observación (confrontados con la edad, el sexo y factores relacionados con el estilo de vida).

Los estudios aleatorizados se diseñan para evitar estos sesgos potenciales y los factores de confusión de los estudios de observación (debidos a variables medidas y no medidas).


De esta manera, los resultados de los estudios aleatorizados de la *Women's Health Initiative* (WHI) son relevantes para establecer si la TRH y la terapia de reemplazo estrogénico reducen el riesgo de demencia y EA.

Sin embargo, dichos estudios padecen ciertas limitaciones. Por ejemplo, los métodos para detectar sistemáticamente al inicio las alteraciones cognitivas poseen baja sensibilidad, lo que quizás haya conducido a la inclusión de casos prevalentes de demencia en la cohorte original de estrógenos y progestágenos. Por otra parte, hubo un cambio en el protocolo de pesquisa cognitiva a los 16 meses en el estudio de estrógeno + progestágenos. Además, una mayor cantidad de mujeres del grupo de tratamiento comparadas con las que recibieron placebo, obtuvieron puntajes cognitivos por debajo del punto de corte aceptado por la *Modified Mini-mental State Examination* al inicio del estudio. De esta manera, es posible que un número mayor de casos con alteraciones cognitivas o demencia fueran asignados al tratamiento con estrógenos y progestágenos, lo que puede haber sesgado los resultados a favor del grupo que recibió placebo.

Otro factor de limitación fue el hecho de que las mujeres seleccionadas en el WHIMS fueron relativamente mayores (65-79 años) comparadas con las incluidas en los cuatro estudios de cohorte mencionados, de manera tal que no resulta claro si el uso de estrógenos + progestágenos en las mujeres posmenopáusicas más jóvenes podría ser efectivo para prevenir la EA. En conjunto, estos resultados sugieren que hay poco espacio para el optimismo en cuanto a que la TRH podría tener un potencial efecto antidemencia. Los resultados de los ensayos del WHI también mostraron que las mujeres asignadas a la terapia hormonal tuvieron una mayor incidencia de accidentes

cerebrovasculares que aquellas que recibieron placebo, patología asociada con el aumento del riesgo de demencia vascular y EA.

Los autores afirman que la conclusión acerca de la relación entre la TRH y la demencia no debe basarse solamente en los resultados provistos por el WHIMS y que, lamentablemente, los aspectos relacionados con la seguridad de la TRH y la terapia con estrógenos quizá no permitan el estudio sistemático de este efecto aun en mujeres posmenopáusicas jóvenes.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/dat045/05o13011.htm

15 - Propiedades Psicométricas de la Versión Española Abreviada del TCI-R

Gutiérrez-Zotes JA, Cortés MJ, Valero J y colaboradores

Actas Españolas de Psiquiatría 33(4):231-237, Jul 2005

Cloninger y Cloninger y col. elaboraron una teoría unificada de la personalidad en la cual postularon que las diferencias individuales variaban a lo largo de tres grandes dimensiones genéticamente independientes, estables y heredables. Estas dimensiones comprenden la búsqueda de la novedad, la evitación del daño y la dependencia de la recompensa, esta última con derivaciones a la escala de persistencia. Este modelo centrado inicialmente en dimensiones exclusivamente biológicas de la personalidad se operativizó conductualmente en el Cuestionario de la Personalidad Tridimensional (TPQ). Posteriormente se amplió a partir de las deficiencias que planteaba una fundamentación exclusivamente biológica y se añadieron tres dimensiones que conformarían el carácter (autodirección, cooperación y autotranscendencia). Un nuevo cuestionario denominado Inventario del Temperamento y Carácter (TCI) aglutinó siete dimensiones que forman la personalidad, que quedó dividida en temperamento y carácter. Recientemente apareció la versión española del Inventario del Temperamento y Carácter Revisado (TCI-R) junto con los baremos en esa población. Debido a la gran repercusión del modelo, Cloninger y col. propusieron una versión abreviada del TCI-R compuesta a partir de los 140 primeros ítem (TCI-140) de la versión de 240 (TCI-240), lo cual permitió la comparación transcultural de las puntuaciones obtenidas con los mismos ítem en todos los países. Otro de los modelos surgidos en los últimos años en el ámbito de la personalidad y sus trastornos es el propuesto por Harkness y col., que elaboraron un inventario denominado los Cinco de la Psicopatología de la Personalidad (*Personality Psychopathology Five*, PSY-5) a partir de un conjunto de ítem obtenidos del Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota-2 (MMPI-2). Los constructos del PSY-5 se basaron en estudios sobre trastornos de la personalidad y de la personalidad normal. El PSY-5 se compone de escalas de agresividad (AGR), psicotismo (PSIC), constricción (CONS), emocionalidad negativa/neuroticismo (EN/NE) y emocionalidad positiva/extroversión (EP/EX). El MMPI es el instrumento más utilizado para la determinación de las personalidades patológicas. Los objetivos de este estudio fueron proveer datos sobre las propiedades psicométricas de la versión española abreviada del TCI-R, analizar su relación con la versión larga del TCI-R y estudiar su validez convergente con las escalas de personalidad psicopatológica (MMPI-2 PSY-5).

El TCI-R en sus dos formas y las escalas PSY-5 del MMPI-2 en su versión española se administraron a una muestra de pacientes psiquiátricos internados en una unidad de agudos con diagnósticos heterogéneos de los ejes I y II.

En cuanto a la metodología estadística se utilizaron medias y desvíos estándar en puntuaciones directas, para la obtención de los datos descriptivos para las escalas de los inventarios, así como el coeficiente de Cronbach para el análisis de fiabilidad de las dimensiones del TCI-R en sus dos versiones. También se


analizaron las correlaciones de Pearson entre los componentes de los TCI-R cuando se evaluaron por pares (versión corta *versus* versión larga); así como entre esas dimensiones y las del PSY-5. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para examinar si la muestra procede de una población en la que las variables siguen una distribución normal.

En una muestra compuesta por 107 pacientes, 58.9% hombres ($n = 63$), con una edad media de 33.52 años los hombres y de 32.34 años las mujeres se obtuvieron la fiabilidad y las correlaciones entre las dos versiones del TCI-R: corta (TCI-140) y larga (TCI-240). En las correlaciones entre el PSY-5 y el TCI-R se excluyeron 10 personas, por lo cual la muestra quedó constituida por 97 pacientes, 58.8% de hombres ($n = 57$), con una edad media de 33.35 años los hombres y de 31.78 años las mujeres.

Las dimensiones del TCI-140 mostraron coeficientes de fiabilidad entre 0.67 (dependencia de recompensa, RD) y 0.86 (autotranscendencia, ST) y las dimensiones del TCI-240 mostraron un margen de fiabilidad entre 0.76 (búsqueda de novedades, NS) y 0.87 (ST). Las correlaciones para las dimensiones con la versión larga del TCI-R y su forma abreviada oscilaron entre 0.91 (autodirección, SD) y 0.97 (ST). La prueba de Kolmogorov-Smirnov aplicada a las dos versiones del TCI-R mostró un valor de $p < 0.05$, lo cual implica que la distribución de las respuestas a las dimensiones en la muestra no difiere de la distribución normal. Los vínculos entre las dos versiones del TCI-R aportan solapamiento de la información en las dimensiones principales que oscila del 82% para SD al 94% para ST. Las dimensiones del MMPI-2 PSY-5 mostraron coeficientes de fiabilidad entre 0.68 (CONS) y 0.86 (EN/NE). Las correlaciones de Pearson entre las dimensiones del TCI-R en sus dos versiones con las escalas del MMPI-2 PSY-5 evidencian un patrón de asociaciones con valores similares tanto cuando se utiliza la TCI-240 como la TCI-140, lo cual apoya la validez convergente de los constructos. La escala de AGR se correlaciona negativamente con HA (evitación del daño) y positivamente con PS (persistencia); PSIC se vincula negativamente con SD y C (cooperación) y positivamente con ST. Por su parte, CONS se relaciona inversamente con NS y positivamente con C; mientras que EN/NE se asocia positivamente con HA y negativamente con SD y C; mientras que EP/EX se relaciona positivamente con RD, PS, SD y ST y negativamente con HA.

Comentan los autores que la TCI-140 muestra coeficientes de fiabilidad que deben ser considerados entre aceptables y buenos. Dado que la versión corta en sus dimensiones principales está constituida por menos ítem que la versión larga, su fiabilidad es menor aunque dentro de un margen adecuado de consistencia interna. Todas las puntuaciones obtenidas a partir de los cuestionarios indican que la distribución de frecuencias está normalmente distribuida, lo cual facilita la asunción de una premisa dimensionalista de la personalidad en las dimensiones del TCI-R en sus dos versiones. Ambas comparten gran parte de la varianza del contenido en sus dimensiones. Dado el alto solapamiento de informaciones entre las dos versiones del TCI-R es esperable que se repita un patrón similar de correlaciones con el MMPI-2 PSY-5 cuando se vincula con ambas formas. Con la versión abreviada se obtiene un patrón de vínculos convergentes con la personalidad psicopatológica (PSY-5) que se tiende a repetir con la versión larga.

En conclusión, la forma abreviada del TCI-R mostró adecuados índices de fiabilidad y buena consistencia interna entre los ítem. El TCI-140 se puede considerar un instrumento fiable y válido en la evaluación de las siete dimensiones principales de la personalidad según el modelo de Cloninger.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat045o05o14013.htm

16 - Comparan la Eficacia de la Olanzapina en la Prevención de Recidivas en Pacientes con Trastorno Bipolar

Tohen M, Greil W, Calabrese JR y colaboradores

American Journal of Psychiatry 162(7):1281-1290, Jul 2005

Aun cuando los pacientes con trastorno bipolar continúen con terapia de mantenimiento, las fluctuaciones en la gravedad de los síntomas y las múltiples recidivas son hechos comunes. Los estudios prospectivos mostraron un riesgo de recurrencia del 44% en el primer año y del 73% al 88.7% al cabo de 4 a 5 años. Hasta la fecha, hay pocos fármacos para el tratamiento prolongado de esta patología. El litio –durante más de 30 años el agente de primera línea para la terapia de mantenimiento y el estabilizador del estado de ánimo más estudiado– se asocia con mejor eficacia en el contexto del tratamiento profiláctico; un metaanálisis reciente mostró que es superior al placebo en la prevención de recaídas/recidivas. La olanzapina es superior al placebo en el tratamiento de los episodios maníacos agudos en pacientes con trastorno bipolar I; una investigación sugirió que la droga podría ser útil en la prevención de recidivas de la enfermedad.

En este trabajo los autores comparan la eficacia de la olanzapina y el litio en la prevención de las recurrencias/recaídas de los trastornos del estado de ánimo en personas con trastorno bipolar.

Fueron incluidos pacientes de 18 años o más con criterios de trastorno bipolar según el DSM-IV. Los participantes debían presentar un puntaje de 20 o más en la *Young Mania Rating Scale* e historia de al menos 2 episodios maníacos o mixtos en los 6 años previos. Fueron excluidos los individuos con enfermedades graves, con dependencia de sustancias en los últimos 30 días, los tratados con neurolépticos de depósito en las 6 semanas anteriores o aquellos en riesgo de suicidio. Los pacientes fueron reclutados de 87 centros de Europa occidental, Canadá, Sudáfrica, Israel, Australia y Nueva Zelanda entre 1999 y 2002. El estudio aleatorizado y controlado, efectuado a doble ciego, consistió en cuatro etapas: una fase de tamizaje; una de tratamiento abierto con ambas drogas, de 6 a 12 semanas de duración; otra de terapia a doble ciego en la que se disminuyó la dosis de la fase anterior, y una última fase de tratamiento único a doble ciego de 48 semanas de duración.

Los pacientes comenzaron la terapia simultánea con olanzapina en dosis de 15 mg por día y litio en dosis de 600 mg diarios. La dosis de esta última droga pudo modificarse para lograr niveles en sangre de 0.6 a 1.2 mEq/l hacia la cuarta semana. Los pacientes que reunieron los criterios de remisión sintomática durante la fase de tratamiento abierto con ambos fármacos (12 puntos o menos en la *Young Mania Rating Scale* y 8 puntos o menos en la escala Hamilton) fueron aleatoriamente asignados a monoterapia con olanzapina (5 a 20 mg) o litio. Se controlaron los niveles plasmáticos de este último cada 2 semanas al inicio y luego mensualmente, de manera tal que los valores se mantuvieran entre 0.6 y 1.2 mEq/l de litio.

La medicación psicoactiva simultánea se interrumpió gradualmente; sólo se permitió el uso de haloperidol y zuclopentixol en casos de agitación importante. También se permitió el uso de benzodiazepinas ante determinadas situaciones y de fármacos para el control de síntomas extrapiramidales; en cambio, no estuvo permitido el uso de anticolinérgicos para prevenir estas manifestaciones. Se aplicaron las escalas de medición *Young Mania Rating Scale* y *Hamilton Depression (HAM-D)* de 21 ítem. La presencia de manifestaciones extrapiramidales se valoró mediante la *Simpson-Angus Rating Scale*, la *Barnes Rating Scale for Drug Induced Akathisia* y la *Abnormal Involuntary Movement Scale*.

Fueron incluidos en la fase de terapia abierta 543 pacientes; el 79.4% de ellos alcanzó criterios de remisión sintomática; por lo tanto, fueron asignados a la fase de mantenimiento a doble ciego con monoterapia con olanzapina ($n = 217$) o litio ($n = 214$).

Ciento setenta y un pacientes completaron la fase a doble ciego; un porcentaje sustancialmente mayor de pacientes asignados a olanzapina completó la investigación (46.5% *versus* 32.7%, $p = 0.004$).

Los motivos más comunes de discontinuación fueron efectos adversos, falta de eficacia y decisión de los pacientes, sin diferencias entre los grupos en las razones de la discontinuación de la terapia. El tiempo promedio hasta el cese del tratamiento fue de 303 días en los pacientes tratados con olanzapina y 207 en los tratados con litio.

En conjunto, los grupos presentaron homogeneidad en las características demográficas y clínicas.

Las dosis promedio de olanzapina y litio durante la fase de terapia abierta fueron de 13.5 mg por día y de 1 003.3 mg diarios, respectivamente. En la fase de doble ciego, éstas fueron de 11.9 mg diarios y de 1 102.7 mg por día. Un porcentaje sustancialmente mayor de pacientes asignados a litio recibió benzodiazepinas (52.3%) respecto de los tratados con olanzapina (35.5%). El 7.4% de los tratados con olanzapina y el 8.4% de los tratados con litio emplearon anticolinérgicos.

Hubo recurrencia sintomática de trastornos del estado de ánimo luego de la remisión de manía o depresión en el 38.8% de los pacientes tratados con litio y en el 30% de los que recibieron olanzapina. Aunque no se registraron diferencias en la proporción de pacientes con recurrencia de un episodio depresivo, significativamente menos pacientes asignados a olanzapina presentaron recidiva de manía o de evento mixto en comparación con los tratados con litio. El tiempo transcurrido hasta la recurrencia sintomática de cualquier alteración del estado de ánimo fue sustancialmente mayor entre los pacientes tratados con olanzapina.

Una proporción considerablemente inferior de sujetos asignados a olanzapina (14.3%) debió ser internada por trastornos del estado de ánimo durante la fase de tratamiento a doble ciego respecto de los que recibieron litio (22.9%, $p < 0.03$). El tiempo hasta la internación fue significativamente mayor en los pacientes del grupo de olanzapina. En ambos grupos, la mayoría de las internaciones se debió a recurrencia de la manía.

Los criterios de recidiva sintomática se reunieron en el 46.3% de los pacientes que recibieron litio y en el 34.5% de los tratados con olanzapina. No se registraron diferencias en los índices de recurrencia entre pacientes con concentración alta de litio en sangre respecto de aquellos con niveles bajos.


Durante la fase abierta, el 6.3% de los pacientes abandonó el tratamiento prematuramente por efectos adversos. Los efectos adversos que afectaron al 5% o más de los casos incluyeron aumento de peso, temblor, sedación, somnolencia e insomnio. En la fase de tratamiento a doble ciego, el 18.9% de los pacientes tratados con olanzapina y el 25.7% de los tratados con litio abandonaron la investigación por manifestaciones secundarias: depresión, insomnio, agravamiento de la manía, aumento de peso, ansiedad, cefaleas, pérdida de peso, somnolencia y náuseas.

Las modificaciones y la incidencia de síntomas extrapiramidales fueron leves y no difirieron sustancialmente entre los grupos de tratamiento. El incremento promedio del peso fue mayor en pacientes asignados a olanzapina. Un porcentaje considerablemente mayor de estos pacientes presentó aumento del peso corporal del 7% o más.

Este es el primer estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado en el cual se investigó la potencial utilidad de un antipsicótico atípico en la prevención de recurrencias en pacientes con trastorno bipolar respecto de un tratamiento activo tradicional. Los resultados indican que la olanzapina y el litio no difieren significativamente en su capacidad para evitar recidiva/recurrencia de trastornos del estado de ánimo; sin embargo, la olanzapina fue sustancialmente más eficaz que el litio en la prevención de las recurrencias de episodios maníacos y mixtos, un hallazgo de particular trascendencia en el tratamiento de estos pacientes. En cambio, la prevención de la recidiva/recurrencia de depresión fue similar en ambos grupos de terapia. Por su parte, la discontinuación del protocolo por cualquier motivo fue más temprana en los pacientes asignados a litio en comparación con

los tratados con olanzapina; el tiempo promedio estimado hasta el abandono fue aproximadamente de 100 días antes en sujetos asignados a terapia con litio. El diseño del estudio fue una de las características más importantes de la presente investigación, dado que aseguró que no hubiese sesgo en la asignación aleatoria. Además, los niveles séricos de litio fueron comparables entre los individuos con recidiva/recurrencia y sin ella y antes y después de los 150 días.

Ambos fármacos fueron bien tolerados y se observó baja incidencia de manifestaciones extrapiramidales. El incremento del peso fue más frecuente en pacientes asignados a olanzapina; en la mayoría de los casos el aumento se constató al inicio de la terapia. No hubo diferencias entre los grupos en la aparición de cambios metabólicos –glucemia y colesterol en sangre–, lo cual es importante debido a que varios estudios han informado mayor incidencia de diabetes con el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Los resultados se corresponden con los de investigaciones anteriores que mostraron la eficacia del litio en la prevención de la recidiva/recurrencia de trastorno bipolar; asimismo, concluyen los especialistas, sugieren que la olanzapina también es eficaz en este contexto.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/dat044/05804011.htm

17 - Analizan la Utilidad de la Duloxetina en Pacientes con Ansiedad Asociada con Depresión

Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C y colaboradores

Depression and Anxiety 18:53-61, 2003

La depresión es una enfermedad frecuente y una de las que ocasiona mayor incapacidad. Por otra parte, se considera que la mayoría de los enfermos con trastorno depresivo mayor (TDM) presenta simultáneamente ansiedad. Estos sujetos tienen mayor riesgo de cronicidad y de intento de suicidio, mayor compromiso funcional y utilizan más recursos sanitarios.

El tratamiento con antidepresivos puede mejorar los síntomas de ansiedad y los trastornos del estado de ánimo. En estudios previos se constató que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) mejoran la ansiedad asociada a la depresión. Por su parte, la desipramina –un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de noradrenalina– y los antidepresivos tricíclicos que influyen sobre la neurotransmisión de múltiples mediadores también son eficaces en el tratamiento del trastorno de angustia. Se sugirió que los agentes que suprimen simultáneamente la recaptación de serotonina y noradrenalina podrían ser particularmente eficaces en la terapia de enfermos con trastorno por ansiedad. La duloxetina, uno de estos fármacos, se asocia con aumento de la concentración extracelular de serotonina y noradrenalina en el hipotálamo y la corteza frontal de ratas. La eficacia de la duloxetina en el tratamiento del TDM se estableció en cuatro estudios que utilizaron dosis de 40 a 120 mg por día; éstos demostraron la superioridad del fármaco *versus* placebo. En todos los casos se comprobó un beneficio de la droga en relación con los síntomas físicos y emocionales de la depresión, con probabilidades de remisión entre la octava y novena semanas, del 43% al 57%, según un puntaje de 7 o menos en la escala HAM-D₁₇. Nemeroff y col. analizaron conjuntamente los resultados de estos trabajos y concluyeron que 60 mg por día es una dosis adecuada de inicio y mantenimiento.

Recientemente se prestó mayor atención a la desaparición completa de los síntomas como un objetivo del tratamiento ya que los enfermos con remisión absoluta de las manifestaciones clínicas parecen tener un pronóstico a largo plazo más favorable en comparación con aquellos que mejoran pero que aún presentan síntomas residuales. En este contexto, la terapia dirigida hacia las manifestaciones de ansiedad puede ser un componente

importante del tratamiento global antidepresivo. En este artículo se analiza la eficacia de la duloxetina en la mejoría de este síntoma.

El análisis actual se basa en cuatro estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo que mostraron resultados positivos de la droga en pacientes con depresión. Los estudios 1 y 2 fueron idénticos pero independientes; analizaron duloxetina en dosis fijas de 60 mg por día (n: 121 y 128) *versus* placebo (n: 114 y 121) administrados durante 9 semanas. En el estudio 3 se utilizó duloxetina en dosis creciente desde 40 mg por día (20 mg dos veces por día) hasta un máximo de 120 mg diarios (60 mg dos veces por día, n: 68); fluoxetina en dosis de 20 mg diarios (n: 33) y placebo (n: 66) durante 8 semanas. En el estudio 4 se comparó duloxetina en dosis de 40 mg por día (20 mg dos veces por día, n: 86); duloxetina 80 mg por día (40 mg 2 veces por día, n: 91); paroxetina, 20 mg por día (n: 87) y placebo (n: 89) durante 8 semanas. En los estudios 1, 2 y 4 se emplearon dosis fijas de duloxetina pero que pudieron reducirse a la mitad.

En todos los trabajos se incluyeron pacientes de 18 años o más con criterios de TDM según el DSM-IV, confirmado por la *MINI International Neuropsychiatric Interview*. Debían presentar por lo menos 4 puntos en la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) y al menos 15 puntos en la escala de depresión *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D). Se excluyeron pacientes con trastorno bipolar, psicosis, con trastorno psicoafectivo o con trastorno de ansiedad como patología primaria en el año previo al reclutamiento. Tampoco se incluyeron individuos con abuso o dependencia de sustancias en el año anterior o que no hubieran respondido exitosamente a dos o más tratamientos antidepresivos previos. En todas las investigaciones, el parámetro primario de valoración fue el cambio en la escala Hamilton de depresión (HAM-D₁₇); los estudios 3 y 4 también consideraron la escala Hamilton de ansiedad (HAM-A). Por lo tanto, la gravedad de los síntomas de ansiedad se valoró con la HAM-A en los estudios 3 y 4; con el subfactor de ansiedad y somatización (SFAS) de la HAM-D₁₇ y con el ítem 10 de la HAM-D (ítem ansiedad/psicótico).

En el estudio 1, 60 mg de duloxetina se asociaron con mejoría significativamente superior que el placebo, a la semana 9, al considerar el ítem 10 de la HAM-D y el SFAS. Las diferencias se detectaron a la primera semana en el ítem 10 de la HAM-D y a la segunda semana en el SFAS y se mantuvieron a lo largo de toda la investigación.

En el estudio 2, la duloxetina en dosis de 60 mg indujo mejoría más notoria que el placebo en las semanas 1 a 3 y en la semana 7, en el ítem 10 de la HAM-D. En ese momento también se detectaron diferencias a favor de la droga en el SFAS. Cuando se analizaron conjuntamente los resultados de los estudios 1 y 2, la ventaja de duloxetina en dosis de 60 mg por día sobre placebo fue significativa en términos de los dos parámetros de valoración.

En el estudio 3, la dosis de la droga se aumentó gradualmente hasta los 120 mg diarios. El fármaco se asoció con mejoría sustancial hacia la octava semana en el ítem 10 de la HAM-D y en el SFAS, respecto de placebo y 20 mg por día de fluoxetina. Al considerar el puntaje global de la HAM-A, la mejoría promedio lograda con duloxetina fue esencialmente la misma que se registró con fluoxetina y no difirió significativamente del placebo. Sin embargo, debido a que el grupo de fluoxetina sólo incluyó 33 pacientes, no sorprende que las diferencias entre fluoxetina y placebo no fuesen importantes.

En el estudio 4, la paroxetina en dosis de 20 mg por día, se asoció con mejoría del ítem 10 de la HAM-D hacia la semana 8 y del SFAS, significativamente superiores a lo observado con placebo. No obstante, las diferencias en términos de la HAM-A no fueron significativas. La terapia con duloxetina en dosis de 80 mg por día se asoció con mejoría importante a la octava semana, superior al placebo en las tres variables de valoración y mayor que la paroxetina, en términos del SFAS. Asimismo la duloxetina, en dosis de 40 mg por día, se acompañó de mejoría considerable hacia la semana 8 en la HAM-D, ítem 10, superior a la registrada con placebo. En cambio, las diferencias en relación con la HAM-A y el SFAS no fueron significativas. La dosis de 80 mg diarios fue más eficaz que 40 mg por día en el SFAS. La incidencia de ansiedad inducida por la terapia no difirió

sustancialmente entre los tratamientos en los diversos estudios.

En este trabajo se analiza en particular la eficacia de la duloxetina en la terapia de la ansiedad asociada con el TDM, en 4 estudios que mostraron la utilidad de la droga en función del puntaje global de la escala HAM-D₁₇.

La duloxetina fue superior al placebo en las valoraciones de el ítem 10 de la HAM-D y en el SFAS en los estudios 1 y 2. En el primer estudio y en el análisis combinado de los dos primeros estudios se registraron diferencias significativas en la primera semana en el ítem 10 de la HAM-D y en la semana 2 en el SFAS. Una vez que se logró la mejoría, ésta se mantuvo durante la investigación.

En los estudios 3 y 4 la duloxetina en dosis de 80 y 120 mg por día se asoció con mejoría más importante que el placebo en todas las valoraciones, con excepción del puntaje global de la HAM-A en el estudio 3. La dosis de 40 mg por día se acompañó de mejoría superior al placebo en el ítem 10 de la HAM-D. Los cambios promedio de todos los parámetros de evolución fueron semejantes o superiores en magnitud a los que se registraron con paroxetina, en dosis de 20 mg por día.

Los hallazgos en conjunto sugieren que el perfil de seguridad de la duloxetina es semejante al de los ISRS; no se asoció con mayor riesgo de ansiedad vinculada al tratamiento.

En los 4 estudios la duloxetina en dosis de 60 mg por día o más, se comparó con placebo en 10 variables de evolución y con paroxetina o fluoxetina en 6 mediciones. En ocho de ellas, la mejoría asociada con duloxetina fue significativamente más alta que con placebo y, en otras tres, fue superior a la observada con paroxetina o fluoxetina.

El análisis de estas investigaciones mostró que la duloxetina se acompaña de rápida mejoría de los síntomas de ansiedad asociados con depresión. Por su parte, el beneficio se prolongó durante toda la fase de tratamiento agudo. Es probable, agregan por último los autores, que el efecto positivo de la duloxetina sobre un amplio espectro de manifestaciones asociadas con depresión, como ansiedad, trastornos del estado de ánimo y síntomas físicos, sea atribuible a la inhibición dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La mejoría de estos tres parámetros explicaría, por su parte, las altas tasas de remisión que se registraron en los estudios comentados (43% al 57%).

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/dat045/05o14018.htm

18 - La Atomoxetina es Efectiva en Adolescentes y Adultos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Adler L, Wilens T, Gao Y y colaboradores

American Psychiatric Association 2005 Annual Meeting, May 2005

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) afecta a aproximadamente el 3% al 7% de los menores de 18 años, y en el 60% de ellos ese trastorno persistirá hasta la adultez, si bien los síntomas se presentarán en forma diferente. La hiperactividad puede traducirse en actividades simultáneas o múltiples con escaso rendimiento, y la falta de atención se puede transformar en mal manejo del tiempo y escritura con excesivos errores. El ADHD en los adultos es diferente que en los niños presumiblemente debido a que aquéllos han desarrollado distintas estrategias para luchar contra las dificultades de atención.

La atomoxetina es efectiva para el tratamiento del ADHD en los niños, está aprobada para tratar a los adultos y es el único fármaco no estimulante utilizado en éstos; sin embargo, la eficacia de la atomoxetina en adultos no ha sido comparada hasta el presente en niños y adolescentes.

Fueron analizados los datos provenientes de 7 estudios controlados con placebo (5 en pediatría y 2 en adultos), a doble

ciego, con duración entre 6 y 10 semanas. La titulación de la atomoxetina se efectuó en los adolescentes hasta una dosis diaria máxima de 1.8 mg/kg de peso 1 o 2 veces al día, y en los adultos hasta una dosis total entre 60 mg y 120 mg administrada 2 veces por día.

La población de pacientes incluida en el metaanálisis estuvo compuesta por adolescentes o adultos que cumplieran con los criterios del DSM-IV para el diagnóstico del ADHD. Los criterios adicionales para los adolescentes se basaron en la puntuación de la Escala Jerarquizada para el ADHD (ADHD-RS), o en la versión abreviada de la Escala Actualizada de Jerarquía Parental de Conner (CPRS). En el caso de los adultos se incluyó la Entrevista Diagnóstica para el ADHD del DSM-IV (CAAR-D) y un segundo informe tanto para los síntomas actuales como para los síntomas durante la niñez. El diagnóstico en los adultos debía haber sido confirmado por la CAAR-D y requería presentar por lo menos síntomas de moderada gravedad.


Los objetivos primarios de valoración de eficacia fueron una evaluación basada en el informe de los padres, en el caso de los adolescentes, y la determinación del investigador basada en el informe del paciente, para los adultos. Los objetivos de evaluación secundaria para ambos grupos se determinaron de acuerdo con la escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-S).

Los síntomas basales de los adolescentes con ADHD fueron más graves que los de los adultos, como fue determinado por medio de la ADHD-RS y la CAAR-S. Ambos grupos etarios tratados con atomoxetina presentaron mejorías significativas de los síntomas, si bien el efecto global del tratamiento fue levemente inferior en los adultos en comparación con los adolescentes. Los dos grupos mostraron también diferencias significativas con respecto al placebo, si bien más adolescentes respondieron al tratamiento sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, aunque las distintas metodologías empleadas en los 7 estudios pueden ser responsables del mayor efecto del tratamiento entre los adolescentes.

La atomoxetina fue bien tolerada en ambos grupos de edades y, si bien la tasa de interrupción debida a eventos adversos fue 3 veces superior en los adultos, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los perfiles de seguridad en los dos grupos fueron similares en lo que respecta a los efectos cardiovasculares de la droga, como la presión arterial y el pulso. No resultó sorprendente que esos perfiles de seguridad difirieran con relación a los efectos colaterales sexuales, como la disminución de la libido y la disfunción eréctil, y que esos efectos no fueran observados entre los adolescentes.

El tratamiento con atomoxetina produjo mejoría significativa de los síntomas del ADHD tanto en los adolescentes como en los adultos, si bien el efecto de ese tratamiento fue significativamente mayor entre los adolescentes. Los adultos que recibieron placebo mostraron relativamente mayor eficacia en comparación con los adolescentes.

El efecto levemente menor del tratamiento observado en los adultos puede ser debido a su sintomatología menos grave, es decir que tenían menos aspectos clínicos para mejorar. Las diferencias pueden también ser explicadas por las distintas metodologías o las diferencias entre los grupos etarios. La atomoxetina fue bien tolerada en ambos grupos de edad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat045/05o14012.htm

19 - Influencia del Patrón de Uso de Cocaína sobre la Respuesta Psicológica y Fisiológica Durante la Abstinencia

Fox HC, Talih M, Malison R y colaboradores


Psychoneuroendocrinology 30(9):880-891, Oct 2005

Existe numerosa información que sugiere que los factores estresantes y los impulsos ambientales relacionados con la adicción facilitan el deseo imperioso de consumir y la vuelta a la adicción.

Un estudio reciente realizado por los autores en pacientes internados indicó que la exposición al estrés y a impulsos por drogas no relacionados con el estrés aumenta la necesidad imperiosa de utilización, en sujetos dependientes de cocaína. También observaron que dicho estado se acompaña de mayor excitación con compromiso del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS) y de mayor reacción cardiovascular en respuesta al estrés. En esta oportunidad, los investigadores realizaron un análisis secundario de grupos de enfermos que participaron en el estudio de Sinha y col. de 2003, según la frecuencia del uso reciente de drogas. Trabajaron con la hipótesis de que los cambios neuroadaptativos asociados con la frecuencia del uso de cocaína podrían afectar las respuestas subjetivas y biológicas al estrés y a los estímulos relacionados con las drogas y, por lo tanto, influir en la vulnerabilidad a la recidiva.

El estudio abarcó 54 sujetos dependientes de cocaína que requerían internación para llegar a la abstinencia y que participaron en el trabajo de Sinha y col. de 2003. Los participantes eran hombres y mujeres con una edad promedio de 37 años con criterios de dependencia actual a cocaína según el DSM-IV y con pruebas toxicológicas positivas en orina al ingresar al *Connecticut Mental Health Center* (CMHC). Se excluyeron pacientes adictos a cualquier sustancia que no fuera cocaína, alcohol o nicotina. Se empleó un calendario de 90 días para conocer el patrón de uso de la droga (cantidad y frecuencia del consumo actual). El instrumento aplicado se adaptó del *Form-90* utilizado por Miller y del Boca en 1994, que es una herramienta confiable para valorar el consumo de drogas y alcohol en poblaciones con adicción. Los participantes brindaron información detallada en relación con el uso de sustancias en los 90 días previos al último consumo de cocaína. Cuando sólo pudieron referir datos en términos de dinero, se realizó la conversión correspondiente. Se calculó la cantidad de días de consumo por semana y se consideró que la utilización de cocaína 3 días por semana o más representaba consumo frecuente de drogas. Los sujetos se internaron durante 2 a 4 semanas. Se utilizó un método que involucra la nueva experimentación de un evento personal estresante, un episodio personal relacionado con la droga y una situación neutra relajante. Las tres etapas se realizaron en tres días consecutivos en orden aleatorizado. La magnitud de la ansiedad y de la necesidad imperiosa por consumir cocaína se valoró en una escala analógica visual de 0 (ausentes) a 10 puntos (más que nunca). Los puntajes se obtuvieron al inicio, inmediatamente después de ser expuestos a las imágenes (tiempo 0) y durante la recuperación (+5, +15, +30, +45 y +60). Se efectuaron mediciones cardiovasculares y de laboratorio (cortisol, prolactina y ACTH).

Los sujetos con elevada frecuencia de consumo de cocaína y alcohol fueron de mayor edad. En relación con la necesidad imperiosa por consumir, la frecuencia de consumo ejerció un efecto importante ($p = 0.004$): los sujetos que consumían con más frecuencia refirieron mayor necesidad imperiosa y ansiedad a través de las condiciones evaluadas. Se registró una interacción significativa entre el consumo y la frecuencia cardíaca. De hecho, los pacientes que referían consumo de cocaína más días por semana tuvieron aumento de la frecuencia cardíaca en condiciones de estrés en comparación con los individuos que utilizaban drogas menos veces por semana ($p = 0.002$). Este parámetro también se elevó en condiciones neutras en el grupo de elevada frecuencia de consumo de drogas. En ambos casos, los consumidores de cocaína con elevada frecuencia mostraron niveles


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

más altos de presión arterial en comparación con los que consumían cocaína menos a menudo.

Las mediciones del eje HHS mostraron descenso de los niveles de cortisol, ACTH y prolactina en la condición neutra, en virtud del descenso habitual en la concentración de estas hormonas durante las horas de la mañana, cuando se efectuaron los experimentos. En sujetos con consumo frecuente de drogas, las situaciones de estrés y de impulso atenuaron la caída de la concentración de hormonas en plasma. Se registró un incremento importante en el nivel de cortisol en la situación de estrés respecto de la condición neutra en todos los pacientes. En la prueba restante, esta modificación sólo ocurrió en enfermos con consumo frecuente de cocaína. Lo mismo se observó en relación con la ACTH. En cambio, se detectó una interacción sustancial en la respuesta de prolactina: sus niveles fueron considerablemente más altos en la condición de estrés y de impulso por droga en comparación con la situación de estrés en los sujetos con consumo frecuente de drogas respecto de consumidores de baja frecuencia.

Los hallazgos de este estudio demuestran que la frecuencia reciente del uso de cocaína y alcohol en sujetos dependientes induce diferencias significativas en la respuesta psicológica al dejar el hábito, en las reacciones cardiovasculares y en la reactividad endocrinológica cuando son expuestos a diferentes imágenes estimulantes o neutras. Los individuos que refieren un frecuente consumo reciente de drogas refieren mayor nivel de ansiedad y de necesidad de consumo imperioso paralelamente con aumento de la respuesta cardiovascular y del eje HHS en situación de estrés.

En conjunto, la información brindada por este trabajo indica que los pacientes que consumen alcohol o cocaína con mayor frecuencia tienen mayor riesgo de presentar estrés, ansiedad y excitación generalizada al interrumpirlos. Este patrón explicaría por qué tales individuos son más susceptibles a las recidivas, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat045/05o12008.htm

20 - Trastorno por Estrés Postraumático y la Hipofunción de los Circuitos de Recompensa

Elman I, Ariely D, Mazar N y colaboradores

Psychiatry Research 135(3):179-183, Jun 2005

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por síntomas de "embotamiento emocional", como la pérdida de interés en las actividades cotidianas, sentimientos de indiferencia o alejamiento respecto de otros individuos, afectividad restringida y sensación de futuro sombrío (*American Psychiatric Association*, 1994). Las causas que subyacen a estos síntomas son poco comprendidas. Una posible interpretación es que, si bien el procesamiento de los estímulos emocionales se halla indemne en el TEPT, no lo está la expresión de los sentimientos positivos, los cuales se encuentran limitados por el dolor provocado por el recuerdo de la experiencia traumática.

Otra teoría establece que esta condición se asocia con la disminución de los mecanismos de recompensa (*reward*), lo cual es comparable a la capacidad hedónica alterada observada en los trastornos por abuso de sustancias (TAS).

Muchos estudios preclínicos establecieron que tanto el estrés como las adicciones comparten las alteraciones dopaminérgicas observadas en las regiones cerebrales de recompensa.

En este estudio, los autores analizaron la función de recompensa a través de estímulos faciales (fotografías) y postularon que los varones con TEPT, en comparación con los controles que no presentaban esta patología, encontrarían los rostros femeninos atractivos de dichas imágenes menos gratificantes (*rewarding*). La muestra en estudio incluyó 23 varones heterosexuales, veteranos de la guerra de Vietnam, 12 de los cuales fueron diagnosticados con TEPT actual asociado al

combate. La herramienta diagnóstica empleada fue la entrevista clínica del DSM-IV (SCID) y la escala administrada por el médico para el TEPT (CAPS). La edad promedio de los participantes fue 54.9 ± 4.7 años para los diagnosticados con TEPT y 60.5 ± 5.4 años para aquellos sin TEPT. De acuerdo con la SCID, ningún paciente tenía criterios para el abuso concurrente de sustancias. Se emplearon 80 fotografías que se dividieron en 4 categorías: mujeres corrientes, mujeres atractivas, varones corrientes y varones atractivos. Posteriormente se implementaron dos tareas, presionar un teclado de computadora y luego clasificar las imágenes en función de su atractivo. En cuanto al modo de utilizar el teclado, se explicó a los pacientes que podían observar la imagen durante 8 segundos sin presionar ninguna tecla, y aumentar o disminuir este lapso hasta en 4 segundos (según la frecuencia de presión de la tecla) para lo que debían presionar alternativamente "n" y "m" o "z" y "x", respectivamente. Las dos primeras teclas fueron las "positivas" y las últimas las "negativas".

El promedio de estos valores para las 20 fotografías de cada grupo dio la cantidad "neta" de presiones de tecla para cada una de estas categorías.

El atractivo de las fotografías fue clasificado de 1 ("muy poco atractiva/o") a 12 ("muy atractiva/o").

Las dos tareas fueron analizadas a través de las pruebas *t* de Student empleadas por separado en los grupos con TEPT y sin él.

Los grupos no presentaron diferencias respecto de los puntajes de atractivo en ninguna de las cuatro categorías faciales.

La única categoría facial que mostró una diferencia significativa en el número neto de presiones de teclado fue la de las mujeres atractivas y se calculó el efecto de grupo ajustado por el número absoluto de presiones, lo que dio un valor de $F(1,20) = 7.4$, $p = 0.01$; ajustado por la edad, $F(1,20) = 7.0$, $p = 0.02$.


La correlación de Pearson entre el puntaje CAPS total y el número neto de presiones del teclado para las mujeres atractivas fue $r(21) = -0.43$, $p = 0.04$.

La afición, el placer y los estados afectivos positivos están mediados por la neurotransmisión opioide mu de las áreas subcorticales y núcleos del tronco cerebral, mientras que las vías mesolímbicas dopaminérgicas están involucradas en el deseo o los aspectos relacionados con el incentivo motivacional de la recompensa.

Un estudio previo que empleó las mismas herramientas metodológicas que este trabajo, pero que fue realizado en individuos normales, mostró una disociación entre la cuantificación del atractivo y la de la recompensa, establecida como "afición" y "deseo". Los varones heterosexuales clasificaron en forma similar los retratos de las mujeres y varones atractivos, pero se esforzaron solamente por ver las figuras femeninas.

Los resultados del estudio llevado a cabo por los autores extienden esta disociación a los pacientes con TEPT, quienes, en comparación con los controles, si bien clasificaron los rostros de las mujeres bellas como muy atractivas, se esforzaron menos en incrementar el tiempo de observación.

Se han postulado dos mecanismos causales de que los pacientes con TEPT tengan disminuidas las funciones de recompensa. El primero sería un condicionamiento genético preexistente y el segundo estaría relacionado con la adquisición de la condición tras la exposición traumática. Los autores se inclinan por esta última posibilidad en virtud de la frecuente asociación de este trastorno con los TAS. Los estudios de neuroimágenes contribuirán a identificar el correlato neurológico de este síndrome, así como su asociación con otros trastornos como los TAS, el TDM y los síntomas negativos de la esquizofrenia.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat045/05o14021.htm