

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.

11 - Relación entre el Volumen de Diversas Áreas Cerebrales y la Sintomatología de la Esquizofrenia

Choi J, Kang D, Kim J y colaboradores

Psychiatry Research-Neuroimaging 139(3):239-247, Ago 2005

El giro cingulado anterior es una región heterogénea que presenta subdivisiones especializadas con respecto a su citoarquitectura, función y conexiones con otras áreas del sistema nervioso. Además, realiza importantes funciones de integración, como la modulación afectiva, función de ejecución, selección de respuestas, observación de los conflictos y de la atención, todas las cuales se hallan alteradas en pacientes con esquizofrenia.

En este trabajo, los autores analizaron los cambios morfológicos que se producen en la región caudal de esta región cerebral que forma parte del circuito corticoestriatal-talámico cortical, el cual es fundamental para el procesamiento de la información y de la realización de acciones coordinadas en la esquizofrenia, y de su relación con los síntomas clínicos de este trastorno psiquiátrico. Para este fin se determinaron los volúmenes del giro cingulado anterior caudal y rostral, de la corteza frontoorbitaria, del núcleo caudado y del tálamo en pacientes con esquizofrenia y en personas sanas con el empleo de imágenes por resonancia magnética (RM) tridimensionales.

Se estudiaron 22 pacientes ambulatorios e internados y 22 controles sanos, todos diestros, con edad, sexo y estado socioeconómico similares. Cada uno de los grupos incluyó 15 hombres y 7 mujeres.

Se diagnosticó esquizofrenia a través de los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Los criterios de exclusión seleccionados por los investigadores fueron el antecedente de cualquier enfermedad sistémica o trastorno neurológico de gravedad y el abuso de sustancias. Para el caso de los controles, dichos criterios fueron el antecedente de traumatismo craneoencefálico, de convulsiones o de abuso de sustancias, o cualquier trastorno del eje I del DSM-IV.

Trece de los pacientes nunca habían recibido tratamiento farmacológico, mientras que los restantes no lo tuvieron por un período de tiempo de al menos cuatro semanas antes del estudio. Los síntomas psiquiátricos se evaluaron a través de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) al inicio del período de inclusión. Las RM se realizaron dentro de las dos semanas de evaluación según esta última escala.

Para la obtención de las imágenes tridimensionales ponderadas en T1 se emplearon diferentes parámetros, como el tiempo de repetición, número de excitaciones, ángulo de rotación y campo de visión, entre otros. Las imágenes fueron transformadas en vóxeles de 1.0 cm³, reorientadas hacia la posición convencional y realineadas en el espacio de manera que el eje anteroposterior del cerebro quedase alineado en paralelo a la línea intercomisural. Para la medición de los volúmenes, se tomaron en cuenta 10 subregiones corticales y subcorticales (cinco derechas y cinco izquierdas): el giro cingulado anterior rostral y caudal, la corteza frontoorbitaria, el núcleo caudado y el tálamo.

Se detectó que el volumen intracraneal no fue significativamente diferente entre ambos grupos de estudio. Sin embargo, se observó una reducción en el volumen del giro cingulado anterior caudal en pacientes con esquizofrenia con respecto a los controles sanos ($p = 0.006$). La significación estadística persistió luego de haber aplicado la corrección de Bonferroni para el ajuste por comparaciones múltiples. Sin embargo, no se detectaron diferencias para otras regiones

cerebrales al comparar los volúmenes obtenidos en los pacientes y en los controles.

En relación con el volumen de la sustancia gris cerebral y la psicopatología, se halló una correlación negativa entre el volumen del giro cingulado anterior caudal derecho y los puntajes positivos y generales de la PANSS ($p = 0.012$ y $r = -0.539$; $p = 0.018$ y $r = -0.512$, respectivamente). No se detectaron relaciones de importancia estadística entre los volúmenes de las demás áreas cerebrales evaluadas y los puntajes subtotales de la PANSS (de síntomas positivos, negativos y generales). Tampoco se observaron diferencias entre los volúmenes regionales analizados y la edad o la duración de la enfermedad.

Comentan los investigadores que, según su experiencia, éste es el primer estudio con imágenes por RM que informa sobre una correlación entre la reducción del volumen de la subdivisión caudal del giro cingulado anterior y la sintomatología de la esquizofrenia. En este trabajo, los resultados sugieren que la reducción del volumen del giro cingulado anterior podría estar relacionada con los síntomas positivos de la esquizofrenia e involucrada en la fisiopatología de este trastorno. A esta región, la cual se supone forma parte del sistema límbico, se le han adjudicado diversas funciones, como la observación de conflictos, la regulación emocional y de la motivación, la detección de errores y la función ejecutiva. Todas estas funciones están alteradas en la esquizofrenia.

Otro de los hallazgos de este trabajo, agregan, fue la detección de un volumen más pequeño de esta región, el cual se asoció de manera significativa con la presencia de una sintomatología positiva más grave del trastorno psiquiátrico mencionado.

Para finalizar, estos hallazgos muestran que, de las estructuras corticales y subcorticales que conforman el circuito corticoestriatal-talamocortical, la reducción en el volumen del giro cingulado anterior caudal podría estar relacionada con la presencia de déficit cognitivos y podría contribuir a la producción de los síntomas positivos de la esquizofrenia y, de esta manera, estar involucrada en la fisiopatología de este trastorno. Se requieren investigaciones adicionales que analicen la relación entre los déficit en el volumen de esta región cerebral y las funciones neurocognitivas asociadas con la esquizofrenia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06407000.htm

12 - Presencia de Hiperintensidades en la Sustancia Blanca y Declinación Cognitiva

Van den Heuvel D, Ten Dam V, De Craen A y colaboradores

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 77(2):149-153, Feb 2006

La presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca (HSB) periventricular en las imágenes por resonancia magnética (RM) de la población añosa no debería ser considerada como un hallazgo benigno, sino que probablemente comprenda un trastorno en la velocidad del procesamiento cognitivo.

La edad avanzada, la enfermedad cerebrovascular, y los factores de riesgo, se asocian con la presencia y la gravedad de las HSB cerebral. A pesar de que el significado clínico de estas hiperintensidades aún no ha sido completamente esclarecido, varios estudios transversales han encontrado asociaciones entre la presencia y gravedad de las HSB y las deficiencias en el

funcionamiento cognitivo global y selectivo. Por su parte, los resultados de estudios longitudinales acerca del papel de las HSB en la etiología de la declinación cognitiva resultan contradictorios. Algunos han concluido que la presencia de HSB al inicio se asocia con la velocidad de declinación cognitiva. Sin embargo, pocos trabajos han evaluado el desempeño cognitivo longitudinal en combinación con tomas seriadas de RM. Contrariamente a la mayoría de los estudios que sólo aplicaron RM, estos trabajos no hallaron ninguna asociación entre el cambio en las HSB y el curso del funcionamiento cognitivo. Las HSB pueden estar localizadas en dos regiones anatómicas: el área bajo la corteza (subcortical o profunda) y la región adyacente a los ventrículos. La distinción entre ambas localizaciones resulta de importancia, ya que han sido asociadas a diferentes consecuencias clínicas. Hasta el momento, la progresión de los diferentes tipos de HSB con respecto al desempeño cognitivo longitudinal no ha sido estudiada en una muestra amplia de personas. Por eso, los autores del presente trabajo llevaron a cabo un seguimiento durante 3 años con repetición tanto de la RM como de los estudios cognitivos, con el objeto de investigar la asociación entre la presencia y la progresión de las HSB bajo la corteza y periventricular, y la declinación cognitiva, en una población de ancianos sin demencia.

Participaron 554 personas de edades comprendidas entre 70 y 82 años (media de 75 años), de las cuales el 44% era del sexo femenino. Al inicio del estudio y al cabo de 3 años, cada participante fue sometido a un conjunto de evaluaciones cognitivas y a la realización de estudios de imágenes cerebrales por RM. Las primeras fueron diseñadas con el objeto de evaluar la función cognitiva general, con énfasis en el funcionamiento ejecutivo y de la memoria.

Se observó que el volumen de las HSB periventricular al inicio del estudio se asociaba en forma longitudinal con una reducción de la velocidad del procesamiento mental. Por su parte, la progresión del volumen de las HSB periventricular demostró un paralelismo con la declinación de la velocidad de dicho procesamiento. A su vez, la presencia y la progresión de HSB bajo la corteza no se asociaron con los cambios observados en el desempeño en ninguno de los estudios cognitivos realizados.

En este trabajo, sus autores investigaron el papel de las HSB bajo la corteza cerebral y periventricular en la etiología de la declinación cognitiva. Los resultados demostraron que el volumen de HSB periventricular al inicio del estudio se asociaba longitudinalmente con la velocidad reducida del procesamiento mental. Más aun, se demostró que la progresión de estas hiperintensidades actuó en forma paralela a la declinación en la velocidad cognitiva. Esto indica que, probablemente, las HSB periventricular causen una declinación en la velocidad del procesamiento mental. Por lo tanto, concluyen los investigadores, su presencia no debería ser considerada como un hallazgo benigno.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06309015.htm

13 - Analizan Relación entre Obesidad e Intimidación en la Infancia

Griffiths L, Wolke D, Page A y colaboradores

Archives of Disease in Childhood 91(2):121-125, Feb 2006

La prevalencia de la obesidad infantil creció rápidamente en los últimos años y está relacionada con secuelas nocivas a nivel psicológico y social. Con frecuencia los niños suelen manifestar actitudes negativas hacia sus pares obesos, quienes tienden a ser más discriminados.

La intimidación hace referencia a la exposición repetida de un estudiante a las acciones intencionalmente negativas de otros

alumnos y generalmente se relaciona con un desequilibrio en la fuerza –real o percibida– de los involucrados. Puede manifestarse en forma abierta (tanto física como verbal) o afectando las relaciones (por ej. exclusión social) y suele ser moderadamente estable en la infancia.

La intimidación escolar es frecuente en diversos países y, como la obesidad, está asociada con factores como la falta de adaptación psicosocial, ansiedad, sentimientos depresivos, soledad, una autoestima baja y trastornos de conducta. Los varones suelen sufrir más intimidaciones abiertas que las niñas; además, los adolescentes con sobrepeso u obesidad tienen más probabilidades de cometer actos de acoso que sus pares de peso normal. En cambio, la apariencia y la falta de amistades cercanas pueden exponer más a las niñas al papel de víctimas.

Los autores investigaron el poder de predicción de las diferencias de peso de niños de 7.5 años en promedio en su participación en situaciones de acoso un año después. Para ello analizaron los datos de 3 561 niñas y 3 522 varones nacidos entre 1991 y 1992, incluidos el peso y la talla a los 7.5 años y la clase social de los padres al momento del nacimiento del niño. Para evaluar la presencia y la clase de intimidación a los 8.5 años se realizaron entrevistas personales.

El 18% de los participantes tenía un peso mayor del promedio para la edad. El 10% del total de los varones y el 4% de todas las niñas que participaron en este estudio cometían actos de intimidación abierta, mientras que estas cifras fueron del 30% y 26% cuando los participantes eran víctimas de este tipo de acoso. En cuanto a la discriminación en las relaciones, los varones eran causantes o víctimas en el 3% y 13% de los casos, respectivamente; las cifras correspondientes a las niñas fueron del 2% y 16%.

De los preadolescentes con sobrepeso, el 36% de los varones y el 34% de las niñas sufrían intimidación manifiesta, a la vez que alrededor del 17.5% de los participantes obesos de ambos sexos eran atacados a nivel de las relaciones personales. El 14% de los varones con elevado índice de masa corporal producía intimidación a los 8.5 años.

Por otra parte, los varones de bajo peso tenían menos probabilidades de ser víctimas de acoso que sus pares de peso normal; asimismo, en comparación con las niñas con un índice estándar de masa corporal, las niñas delgadas a los 7.5 años tendían a adoptar más actitudes intimidatorias al año siguiente. Sin embargo, los análisis estadísticos sugirieron que la dominación de las niñas delgadas podía deberse a que muchas pertenecían a una clase social más elevada.

Luego de tener en cuenta la clase social de los padres, se vio que los varones obesos tenían una probabilidad 1.66 veces mayor de intimidar a sus pares, mientras que el riesgo de ser víctimas era de 1.54 veces superior al de los niños de peso normal; esta última cifra fue del 1.53 en el caso de las niñas con obesidad.

Investigaciones previas informaron la existencia de una relación entre los trastornos de conducta y un mayor riesgo de adquirir sobrepeso; el presente análisis muestra que la obesidad es un factor que permite predecir significativamente la participación de los niños en situaciones de intimidación; en los varones puede tener efectos diferentes o mixtos en las relaciones que tienen con sus pares, mientras que las niñas generalmente se convierten en víctimas, a pesar de que se ha descrito una actitud más agresiva en las adolescentes obesas de mayor edad.

Los autores comentan que, si bien no analizaron las posibles causas de la asociación entre la intimidación y el sobrepeso (por ej. una baja autoestima), la obesidad es un buen indicador de la posibilidad de participación de los niños en actos de acoso. Los padres, los profesionales de la salud y los maestros deberían estar alertas desde una edad temprana para poder intervenir de modo tal que disminuya la discriminación social que sufren los niños obesos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06307011.htm

14 - Hallazgos Radiológicos en Individuos con Alto Riesgo de Psicosis

Borgwardt S, Radue E, Götz K y colaboradores

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
77(2):229-233, Feb 2006

Existe una extensa cantidad de trabajos publicados acerca de las anomalías en las imágenes por resonancia magnética (RM) en los trastornos psicóticos. La mayoría de estos hallazgos demuestran reducciones relativamente pequeñas del volumen regional y global de la materia gris, evidentes en un nivel grupal, pero indetectables en un paciente individual ante un examen radiológico. Sin embargo, existen algunas anomalías que pueden ser detectadas a través de la inspección visual, como el agrandamiento ventricular o de los espacios líquidos, y la atrofia cerebral. No resulta claro en qué etapa del trastorno tienen lugar estas anomalías cerebrales. Los modelos de neurodesarrollo de la esquizofrenia proponen que las anomalías cerebrales están presentes antes del comienzo de la psicosis, aunque también existen indicios acerca del progreso de por lo menos algunas anomalías en la RM durante el curso de la enfermedad. El único estudio radiológico realizado en individuos en alto riesgo de psicosis se concentró en la cavidad del *septum pellucidum* y no encontró diferencias entre los pacientes con un primer episodio de la enfermedad, los familiares con un alto riesgo y los voluntarios sanos. Sin embargo, hasta el momento no se habían llevado a cabo estudios referidos a las anomalías radiológicas en las personas con riesgo alto, en una forma más general. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la prevalencia de hallazgos en las imágenes de RM (variantes normales y anomalías cerebrales patológicas) en una población de individuos con un alto riesgo de esquizofrenia. Se comparó esta prevalencia con la observada en pacientes con un primer episodio psicótico, en una población de sujetos con depresión y en un grupo de individuos sanos (control). Los autores evaluaron la hipótesis de que la alteración del desarrollo neurológico que se cree que predispone a las personas a la psicosis, produciría una mayor frecuencia de anomalías radiológicas en los individuos en alto riesgo de esquizofrenia que en los controles, comparable a su vez con la observada en los pacientes con un primer episodio de la enfermedad.

Fueron incluidos 37 individuos con un alto riesgo de esquizofrenia, 30 pacientes con un primer episodio de psicosis, 17 pacientes con depresión y 26 sujetos sanos como control. Las imágenes obtenidas por RM pertenecientes al primer grupo, fueron analizadas por un especialista que desconocía la condición de cada participante, y comparadas con las pertenecientes a los participantes de los otros grupos.

Se observó una proporción significativamente mayor de hallazgos radiológicos entre los individuos en alto riesgo de esquizofrenia (35%) y entre los pacientes con un primer episodio de la enfermedad (40%), que en los sujetos con depresión (18%) o en los individuos sanos (12%). Estas diferencias fueron específicas con respecto a los hallazgos indicados como potencialmente significativos desde el punto de vista clínico, como lesiones hiperintensas o hipointensas, atrofia, efusiones subdurales, zonas corticales hiperintensas, cavernomas o pequeñas lagunas. Con respecto a las variantes normales, no se observaron diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Los resultados del presente estudio demuestran que la presencia de anomalías radiológicas es más frecuente en los pacientes que presentan un primer episodio psicótico y en los individuos que poseen un alto riesgo de esta enfermedad, que en las personas sanas y los pacientes con depresión. Este hallazgo podría reflejar la existencia de una alteración del desarrollo neurológico, la cual predispone a una persona a presentar psicosis.

15 - La Olanzapina y la Continuidad del Tratamiento Antipsicótico

Beasley C, Stauffer V, Liu-Seifert H y colaboradores

Póster Presentado en el Congreso APA 2005

Según estudios previos, la interrupción de la terapia antipsicótica en los pacientes esquizofrénicos puede deberse, entre otras razones, a la discontinuación del tratamiento o a la falta de adhesión. Este hecho se relaciona con un incremento en los índices de recaídas, en las tasas de hospitalización y en el costo del tratamiento.

La determinación de la totalidad de las causas de discontinuación es una medición adecuada de la falta de continuidad del tratamiento. Esta refleja tanto la estimación realizada por el profesional como por el paciente sobre los resultados del tratamiento. Además, evalúa aspectos importantes del tratamiento farmacológico, como la eficacia y la tolerabilidad, tiene una importante significación clínica y económica y representa un resultado inmutable y objetivo.

El cumplimiento del paciente en los tratamientos a largo plazo puede ser mejorado, inclusive, a través de la elección adecuada del fármaco a administrar. Una estrategia apropiada para lograr este cumplimiento sería una mejor comprensión acerca de los patrones y de los motivos de discontinuación del tratamiento. En algunos estudios previos se sugirió que la continuidad de la terapia es mayor cuando se administran antipsicóticos atípicos, en comparación con los antipsicóticos típicos.

Este análisis se efectuó con el objetivo de evaluar la discontinuación del tratamiento con diversos antipsicóticos en comparación con olanzapina. Para su realización se utilizó la información proveniente de ensayos clínicos publicados especialmente seleccionados.

Se definieron varios criterios de inclusión para la selección. Los estudios debían ser de comparación directa, aleatorizados y a doble ciego, de una duración de 12 semanas o más. Todos los pacientes debían padecer algún trastorno del espectro esquizofrénico, es decir, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme. Al menos 20 individuos debían ser incluidos en cada evaluación terapéutica.

Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión resultaron, en total, 17. Cuando un número de estudios ≥ 2 cumplió los criterios de inclusión para un determinado fármaco comparador se llevó a cabo un metaanálisis, lo cual sucedió con 12 de ellos. Los datos pertenecientes a un ensayo sobre olanzapina y ziprasidona no estuvieron disponibles, por lo tanto no se incluyeron en el análisis.

Cinco estudios adicionales reunieron los criterios de inclusión; en cada uno se investigó un fármaco comparador que no fue analizado en otro estudio, por lo tanto, fueron evaluados de manera separada. Los datos pertenecientes a un estudio sobre olanzapina y aripiprazol no estuvieron disponibles al momento de esta publicación, y tampoco se incluyeron en este análisis.

Para la realización de los metaanálisis de estudios múltiples y las comparaciones de estudios individuales se aplicó el modelo de regresión de Cox. De este modo se obtuvieron el índice de riesgo para la discontinuación del estudio para el fármaco comparador en relación con la olanzapina y los intervalos de confianza de 95%. Un índice de riesgo mayor de 1.0 indicó un peligro mayor para la discontinuación del tratamiento con el fármaco comparador en relación con la olanzapina. La probabilidad de discontinuación del tratamiento se calculó, para todos los análisis realizados, mediante la estimación de Kaplan-Meier.

La duración osciló entre las 12 y las 104 semanas. Todos los estudios fueron clínicos, controlados, no naturalistas y abiertos. No se obtuvieron los datos de todos los estudios que cumplieron los criterios de inclusión. En un ensayo de comparación entre olanzapina y amisulpirida, se reunió tanto a los pacientes que recibieron 5 mg/día como a aquellos que recibieron 20 mg/día de olanzapina. La cantidad de pacientes incluida en dos de los estudios individuales fue muy pequeña.

Los índices de riesgo para los fármacos comparadores incluidos en los metaanálisis en relación con la olanzapina fueron los siguientes: para el haloperidol, 1.4; para la clozapina, 1.2; para la risperidona, 1.3, y para la ziprasidona, 1.6.

En cuanto a los estudios aislados, los índices de riesgo para el fármaco comparador en relación con la olanzapina fueron: para la flufenazina, 1.82; para la perfenazina, 1.06; para la amisulpirida, 1.10, y para la quetiapina, 1.41.

Los resultados de los metaanálisis sugieren que la probabilidad de continuación del tratamiento es significativamente mayor para la olanzapina en comparación con el haloperidol, la risperidona y la ziprasidona. La magnitud de los índices de riesgo que mostraron mayores probabilidades de continuación para la olanzapina fue moderada. Estos variaron entre 1.3 y 1.6.

Las probabilidades de continuación del tratamiento para la olanzapina y la clozapina fueron comparables. No se halló una heterogeneidad significativa entre las comparaciones, lo cual indica que los resultados son consistentes.

De acuerdo con el análisis de los estudios individuales, la administración de olanzapina se asociaría con una probabilidad de continuación del tratamiento significativamente mayor en comparación con la quetiapina. Con respecto a los estudios que utilizaron como fármaco comparador flufenazina, perfenazina y amisulpirida, su naturaleza única y el número reducido de pacientes que participaron impidieron la adecuada interpretación de los resultados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06330019.htm

16 - Aplicación de los Avances Neuropsicológicos a la Psiquiatría Forense

Castex M

Revista de Psiquiatría Forense, Sexología y Praxis 5(1):21-27, Oct 2005

La psiquiatría tiene sus inicios como especialidad médica en el siglo XIX. Sin embargo, bastante tiempo después se incorpora el concepto de psicopsiquiatría, en virtud de los aportes psicoanalíticos y los procedimientos diagnósticos psicoanalíticos. En este contexto se incluye la psiquiatría forense; de hecho, en la actualidad se la considera conjuntamente con la psicología forense como una especialidad interdisciplinaria.

El autor aclara que el término adecuado es forense y no legal o jurídico porque estos últimos limitarían los estudios a lo estrictamente doctrinario o de jurisprudencia. En cambio, el adjetivo forense se refiere a lo perteneciente al foro (lugar donde los tribunales escuchan y determinan las causas).

Históricamente, la psiquiatría era una disciplina organicista. Fue S. Freud quien revolucionó el enfoque de la especialidad a través de la introducción de nuevos métodos de estudio psicoanalítico. En la psiquiatría forense, sin embargo, la introducción de los cambios fue mucho más lenta. Paulatinamente en el tiempo se comprendió y aceptó que era posible indagar en la mente de las personas que cometían actos criminales y también en la de los que los juzgaban. La escuela inglesa –liderada por M. Klein– brindó nuevos esquemas de interpretación y comprensión para la conducta antisocial del hombre.

Durante la segunda guerra mundial, ciertas psicologías asumieron una especial importancia. Así, en el Tribunal de Núremberg, se incorporan psicólogos y psiquiatras; en ese momento de la historia la actividad psicoanalítica adquiere una importancia trascendente; el campo de la psiquiatría forense surge como una herramienta auxiliar indispensable.

Los cambios motivaron lentamente el nacimiento de la psicología forense que se vio plasmada en los organismos periciales judiciales. No obstante, el enfrentamiento basal entre los organicistas y los psicologistas persistió hasta el surgimiento del

trabajo de Foucault que, en definitiva, motivará, las modificaciones conceptuales más profundas.

En la Argentina, la situación política de la segunda mitad del siglo XX mantuvo la brecha entre ambos grupos, inclusive entre los psicólogos más ortodoxos y muchos psiquiatras que tenían escasa simpatía por las nuevas tendencias de psicoterapia. Paradójicamente, en esos años, los psicólogos no efectuaban los psicodiagnósticos mientras que los psiquiatras, por necesidad, debían aplicar las baterías de pruebas psicométricas.

Durante el siglo XIX y las primeras décadas del siglo XX surgen importantes avances neurológicos en términos de localizaciones cerebrales, estructuras neurológicas microscópicas y técnicas de tinción histológica. A mediados de este siglo se introducen interesantes conocimientos en el área de la endocrinología y de la relación entre hipotálamo, hipófisis y ciertas manifestaciones psíquicas. Asimismo, el descubrimiento de los circuitos límbico y paralímbico y de su papel en determinados estados emotivos (miedo, ansiedad, agresividad) se asoció con cambios notorios en la medicina general y en la psiquiatría que motivaron, en definitiva, nuevas maneras de comprender e interpretar el comportamiento humano. Finalmente, con la descripción del sistema pineal y de los circuitos de neurotransmisión se llega progresivamente a la neurociencia contemporánea que abarca mecanismos psico-neuro-inmuno-endocrinos que regulan las conductas de los seres vivos.

El conjunto de conocimientos hace que en la actualidad se acepte que la comprensión, valoración y regulación de las conductas voluntarias del hombre dependen de la interacción entre áreas corticales y orbitarias del lóbulo frontal con el sistema límbico (núcleos paralímbicos, amígdala y corteza cingulada anterior, con la participación de serotonina [5-HT]). De hecho, en los últimos años se puso de manifiesto que los sujetos con elevado nivel de agresión y violencia, los suicidas y las personas con trastorno antisocial de la personalidad tienen reducción de la concentración de dicho neurotransmisor, con lo cual se produce una ruptura en el sistema. El trastorno puede ser consecuencia de traumas físicos; causas tóxicas o infecciosas y de experiencias afectivas adversas. También se vio que la deficiencia de triptófano o la elevación en los niveles de testosterona se acompañan de las mismas anomalías de conducta: descontrol agresivo.

Los estudios neurológicos revelaron que el daño de los circuitos muchas veces es irreversible con lo cual se condiciona para siempre un comportamiento anormal –antisocial y patologías psiquiátricas en el límite (*borderline*). Por lo tanto, cuando se analizan casos penales particulares, es de mucha importancia establecer el antecedente de posibles daños que pudieron causar trastorno en los circuitos mencionados. Posiblemente, en un futuro cercano, se introduzcan en la investigación forense ciertas determinaciones bioquímicas que pueden ser de ayuda en la identificación de estas anomalías: por ejemplo la determinación de serotonina en líquido cefalorraquídeo mediante la valoración de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), cuya concentración se vio que descende en sujetos con comportamiento altamente agresivo. Otra prueba de laboratorio consiste en la valoración del aumento o de la disminución de prolactina en respuesta a la inyección del agonista de 5-HT, flenfuramina. En sujetos muy agresivos, con trastorno antisocial de la personalidad y con conducta suicida se observó una baja respuesta. Por su parte, el aminoácido triptófano regula la síntesis de 5-HT; la disminución en la ingesta se acompaña de mayor agresividad.

En el ámbito de los estudios de imágenes, la tomografía computarizada y los estudios funcionales también permitieron avances notables en este sentido. Asimismo, desde el electroencefalograma clásico se avanzó hacia técnicas más sofisticadas como los potenciales evocados, los estudios Holter y los mapeos computarizados. Los avances en el terreno de la ciencia psiconeuroclínica parecen llegar al punto de máximo esplendor con la introducción de la tomografía con emisión de fotón único (SPECT) con sus múltiples variantes. Dichos procedimientos actualmente se aplican al máximo para detectar precozmente ciertas patologías neuropsiquiátricas y para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. La neurociencia en general (neuroinmunología,

neuroendocrinología y neuropsicología) es de gran ayuda en la valoración de la patología de la conducta, de indudable importancia en la psicopsiquiatría en general y en la psicopsiquiatría forense en particular. De hecho, los conocimientos en esta materia revolucionan sustancialmente los conceptos que se tuvieron hasta mediados del siglo pasado en términos de agresión, socialización, emoción, pasión y regulación racional de la conducta. Así, ya es impensable un peritaje sin la incorporación de todos los nuevos conocimientos señalados que obligan, a su vez, a un mayor nivel de humildad y de prudencia en el momento de la emisión de juicios.

 Información adicional en www.siicosalud.com/dato/dat048/06330002.htm

17 - Depresión con Ansiedad Asociada: Beneficios del uso de Duloxetina

Fava M, Martínez J, Marangeli L y colaboradores

Póster presentado al IFMAD, Nov 2005

La depresión ansiosa es un subtipo común e importante de depresión mayor. Se caracteriza por la presencia de ansiedad marcada, alteraciones funcionales, cronificación del cuadro y tendencia al suicidio. Según algunos estudios, los pacientes con depresión ansiosa responden de manera insatisfactoria al tratamiento con antidepresivos en comparación con los pacientes cuyo cuadro depresivo no se relaciona con ansiedad marcada. El tratamiento adecuado de este cuadro resulta fundamental, ya que la presencia de síntomas residuales de ansiedad se relacionó con un alto riesgo de recaídas en los pacientes con trastorno depresivo mayor.

El objetivo del presente estudio abierto fue la realización de una comparación, mediante un análisis *post hoc*, de la eficacia y la tolerancia al tratamiento con duloxetina entre pacientes ambulatorios con depresión ansiosa y pacientes con depresión no ansiosa.

Se llevó a cabo el análisis de la monoterapia con duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. El estudio estuvo dividido en tres fases. Durante el primer período, de una semana de duración, se realizó la identificación sistemática de los pacientes. El segundo período tuvo la misma duración y consistió en la administración de una dosis fija de duloxetina. En el tercer período se llevó a cabo la terapia con dosis variadas de la droga, durante 11 semanas.

El número total de pacientes fue 249, que se dividieron en dos grupos. El primero estuvo formado por 109 pacientes que cumplían los criterios para depresión ansiosa, según la Escala de Hamilton para la Depresión, de 17 tópicos (HAMD-17), con una puntuación para los síntomas de ansiedad o somatización mayor o igual a 7. Dicha puntuación se obtuvo mediante la evaluación de 6 tópicos específicos: ansiedad psíquica, ansiedad somática, síntomas somáticos gastrointestinales, síntomas somáticos generales, hipocondría e introspección. El grupo sin síntomas de ansiedad, integrado por 140 pacientes, se definió de acuerdo con la misma escala, pero la puntuación para los síntomas de ansiedad o somatización fue menor de 7.

Con respecto al tratamiento se definieron dos grupos. Uno de ellos, correspondió a aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento antidepresivo. Durante el segundo período, se subdividió aleatoriamente a estos pacientes en dos grupos, cada uno de los cuales fue tratado con 30 mg o 60 mg de duloxetina en una única toma diaria. Durante el tercer período del estudio se administraron dosis diarias de duloxetina de 60 mg, 90 mg o 120 mg.

El segundo de los grupos correspondió a aquellos pacientes que recibían tratamiento farmacológico previo. Durante el segundo período, se interrumpió el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), excepto para aquellos que recibían fluoxetina o venlafaxina. Los pacientes

comenzaron inmediatamente el tratamiento con 60 mg de duloxetina en una única toma diaria, durante una semana. Luego, durante el tercer período, se administraron dosis de duloxetina de 60 mg, 90 mg o 120 mg en una toma diaria.

Todos los pacientes que participaron en el estudio eran adultos y ambulatorios. Reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). La puntuación para la escala HAMD-17 debía ser mayor o igual a 15. En cuanto a la Escala de Impresión Clínica Global y Gravedad de la enfermedad (CGI-S), la puntuación debía ser mayor o igual a 4 en dos visitas consecutivas durante la primera fase del estudio.

No se incluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento con fluoxetina o con un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) durante los 30 o los 14 días previos al comienzo del estudio, respectivamente. Tampoco participaron los pacientes que no habían respondido a dos o más tratamientos antidepresivos adecuados durante el episodio depresivo actual, ni a aquellos con depresión resistente al tratamiento. Además, se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido el diagnóstico para algún trastorno de ansiedad durante los 6 meses previos.

La eficacia del tratamiento se determinó de acuerdo con diferentes escalas. Con respecto a la escala HAMD-17, se definió la respuesta al tratamiento ante una disminución mayor o igual al 50% con respecto a la puntuación inicial. Además, si la puntuación total resultó menor o igual a 7, se consideró que se había alcanzado la remisión. También se utilizaron la Escala de Hamilton para Ansiedad (HAMA) y la escala CGI-S.

La evaluación de la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento se llevó a cabo mediante el análisis de las tasas de interrupción temprana del estudio y de las razones que la provocaron. Además, se evaluaron los efectos adversos que surgieron durante el tratamiento.

Se llevó a cabo la comparación entre las diferentes proporciones de pacientes que recibieron una dosis final estable de duloxetina de 60 mg, de 90 mg o de 120 mg. No se observaron diferencias significativas en relación con las dosis entre los pacientes que habían recibido tratamiento antidepresivo previo y aquellos que no habían sido tratados con anterioridad.

Las características de los participantes se evaluaron por medio del estudio de las frecuencias mediante la prueba exacta de Fisher y de los valores promedio mediante el análisis de varianza entre grupos. El promedio de edades fue de 43.2 años, con una proporción de mujeres del 67.9%. El grupo de pacientes que no había recibido tratamiento previamente correspondió al 55% del total.

En cuanto a las puntuaciones resultantes de la aplicación de las diferentes escalas al comienzo del estudio, se llevó a cabo la comparación entre los pacientes con depresión con ansiedad y aquellos sin ansiedad. Con respecto a la gravedad de la enfermedad, el primer grupo resultó ser, según la puntuación para la escala CGI-S, el más afectado. Además, de acuerdo con las escalas HAMD-17 y HAMA, también tenían los mayores grados de depresión y, como era esperable, de ansiedad.

Luego del tratamiento se registró una disminución significativa en los síntomas de los pacientes con depresión ansiosa de acuerdo con la escala HAMD-17. Los grupos no se diferenciaron en cuanto a los resultados según las escalas HAMA y CGI-S.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los índices de respuesta y de remisión al tratamiento con duloxetina entre los pacientes con depresión ansiosa y los pacientes sin síntomas de ansiedad.

El tiempo de respuesta al tratamiento fue de 28 días para los pacientes con depresión ansiosa y de 46 días para aquellos sin ansiedad. El tiempo transcurrido hasta lograr la remisión de la depresión, en el grupo de pacientes con ansiedad fue de 57 días, y en los pacientes no ansiosos de 68 días.

No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con ansiedad y sin ansiedad en el tiempo medio de interrupción debido a un efecto adverso de la terapia. Los grupos tampoco se diferenciaron en el tiempo medio de interrupción debido a otra causa.

Las causas de interrupción fueron, entre otras, la falta de eficacia del tratamiento, la decisión por parte del profesional o del propio paciente o los efectos adversos. Estos últimos correspondieron, en orden decreciente de frecuencia, a: náuseas, cefaleas, xerostomía, insomnio, diarrea y otros. No se detectaron diferencias significativas entre los pacientes ansiosos y aquellos sin ansiedad en cuanto al tiempo de aparición de los efectos adversos.

De acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión, la generalización de los resultados es limitada. Ya que el presente estudio fue abierto no se incluyó un grupo placebo.

Los pacientes con depresión ansiosa que recibieron monoterapia con duloxetine durante 12 semanas obtuvieron diversos beneficios en comparación con aquellos pacientes sin síntomas de ansiedad. En primer lugar se observó una disminución significativamente mayor en los síntomas de depresión, ansiedad y somatización, de acuerdo con la puntuación de la escala HAMD-17. Similares mejorías se observaron entre los grupos en las escalas HAMA y CGI-S.

Las tasas de remisión y de respuesta al tratamiento resultaron similares para los dos grupos, pero se observó un tiempo medio de respuesta y remisión más corto en los pacientes con depresión ansiosa. Con respecto a la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento, los resultados fueron similares para ambos grupos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06330017.htm

18 - Estudio de Atomoxetina en Adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y Trastorno Depresivo Mayor

Bangs M, Emslie G, Spencer T y colaboradores

Póster presentado en NCDEU 2005

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) afecta aproximadamente al 3-7% de los niños estadounidenses en edad escolar. Sus características principales son la falta de atención, la hiperactividad y la impulsividad. Dentro de los mecanismos posiblemente involucrados en su etiopatogenia se propone la participación de las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas centrales. Con frecuencia, el ADHD se presenta en comorbilidad con los trastornos del estado de ánimo.

La atomoxetina es una droga aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del trastorno en niños, adolescentes y adultos. Actúa mediante la inhibición selectiva del transportador presináptico de noradrenalina. Según un estudio previo dirigido principalmente a estudiar el ADHD, la atomoxetina mostró ser útil en el tratamiento de la depresión asociada en estos pacientes en escalas específicas.

El objetivo del presente trabajo fue comparar la eficacia de la atomoxetina frente a la administración de placebo en adolescentes que presentan ADHD asociado al trastorno depresivo mayor (TDM).

Participaron de este estudio adolescentes cuya edad osciló entre los 12 y los 18 años, en su mayoría de raza blanca y del sexo masculino. Todos reunían los criterios enunciados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) para el diagnóstico de ADHD y de TDM.

Los criterios de inclusión consistieron en una puntuación en la escala para ADHD (ADHD RS) de 1.5 desviaciones estándar por encima de los valores normales de acuerdo con la edad y el sexo, y en una puntuación mayor o igual a 40 en la *Child Depression Rating Scale* (CDRS), la escala de depresión en la infancia. Se excluyeron aquellos pacientes que estaban comenzando una psicoterapia estructurada para ADHD y los que habían presentado un episodio depresivo dentro del mes previo a la inclusión en el estudio.

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a cumplir con un tratamiento de una duración aproximada de 9 semanas con placebo o con atomoxetina. La dosis de la droga inicialmente indicada fue de 1.2 mg/kg/día, con un máximo aceptado por protocolo de 1.8 mg/kg/día.

A lo largo del estudio se realizaron 9 entrevistas. Las primeras 2 estuvieron destinadas a la identificación sistemática y a la evaluación de todos los pacientes. Durante las consultas 3 y 4 todos los participantes recibieron placebo. En la cuarta consulta comenzó la etapa de evaluación a doble ciego, para la cual los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. Uno de ellos recibió atomoxetina, mientras que el restante continuó con el placebo. El resto de las consultas fueron de evaluación.

Las mediciones de la eficacia del tratamiento se realizaron en base a diferentes escalas: ADHD RS, CDRS-revisada (CDRS-R), *Clinical Global Impression Severity of Illness* (CGI-I) e *Improvement* (CGI-I) y *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Al inicio y a la finalización del tratamiento en cada rama se realizaron las evaluaciones estadísticas adecuadas de los resultados.

Se determinó la presencia de manía emergente del tratamiento si la puntuación en la YMRS al comienzo del estudio fue menor de 15 puntos y al finalizar mayor o igual a dicho valor.

Las dosis finales de atomoxetina oscilaron entre 1.55 mg/kg/día y 1.88 mg/kg/día. A medida que el estudio avanzaba, los pacientes mostraron una disminución en la puntuación media de la escala ADHD RS. La diferencia con respecto a los valores iniciales fue mayor para el grupo tratado con atomoxetina que para el grupo de referencia.

Con respecto a la puntuación en la CDRS, ambos grupos mejoraron, sin presentar diferencias significativas. En las escalas CGI, el cambio con respecto a la etapa inicial del estudio fue mayor para los pacientes que recibieron atomoxetina.

En lo que se refiere a la determinación, mediante la YMRS, de los cuadros de manía emergentes del tratamiento, en un principio, 5 pacientes pertenecientes al grupo tratado con atomoxetina y 2 del grupo de referencia tuvieron puntuaciones > 15. Al finalizar el estudio, todos los pacientes del grupo tratado con atomoxetina, excepto uno, presentaron valores < 15 en dicha escala.

La incidencia de efectos adversos en cada grupo fue mayor del 5%. Entre aquellos tratado con atomoxetina predominaron las náuseas, cefaleas, vómitos, fatiga, dolor abdominal alto, mareos, disminución del apetito, pérdida de peso e irritabilidad. En cambio, en el grupo de referencia predominaron los cuadros de diarrea, gripe, fiebre y el aumento de peso.

La aplicación de la ADHD RS reflejó una mejoría significativa en el grupo de pacientes tratados con atomoxetina. La depresión, evaluada mediante la CDRS-R, mejoró en ambos grupos, pero el cambio con respecto a la puntuación inicial no fue significativo.

La incidencia de síntomas de manía emergentes del tratamiento fue baja, sin diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto a las náuseas y la disminución del apetito, se observaron más casos en el grupo tratado con atomoxetina, con una diferencia significativa con respecto al grupo de referencia.

En conclusión, para los pacientes adolescentes que presentan ADHD y TDM, el tratamiento con atomoxetina es seguro y tolerable. Asimismo, resulta efectivo para tratar los síntomas de ADHD. Sin embargo, no existe evidencia suficiente sobre su eficacia en el tratamiento del TDM.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06330008.htm