

## Artículos seleccionados

*Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.*

### 3 - Memoria Episódica Relacionada con Palabras con Contenido Emocional y sin él en Individuos con Anhedonia

Mathews J, Barch D

Washington University, St. Louis, EE.UU.

*[Episodic Memory for Emotional and Non-Emotional Words in Individuals with Anhedonia]*

**Psychiatry Research** 143(2-3):121-133, Ago 2006

*Las personas que refieren niveles elevados de anhedonia otorgan un valor inferior a las palabras con contenido emocional en comparación con los sujetos sin anhedonia.*

La anhedonia es un síntoma que consiste en la incapacidad para experimentar placer y desempeña un papel significativo en relación con las teorías acerca de diferentes enfermedades como la depresión y la esquizofrenia. No obstante, existen pocos trabajos destinados a entender la naturaleza de los trastornos del procesamiento emocional en las personas que informan niveles elevados de anhedonia.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las respuestas emocionales subjetivas ante un estímulo afectivo de los sujetos que refieren anhedonia. En segundo lugar se analizó si estos individuos tienen un déficit específico relacionado con las diferentes dimensiones de la emoción. Por último, se evaluó la presencia de trastornos mnemónicos relacionados con los estímulos afectivos.

En general, la anhedonia se evalúa según lo informado por el paciente acerca de su experiencia emocional. No obstante, no se sabe el modo en el cual las personas anhedónicas responden ante estímulos generadores de emociones. De acuerdo con los trabajos efectuados con pacientes esquizofrénicos, aunque refieran niveles elevados de anhedonia, su nivel de emoción positiva ante estímulos afectivos parece ser similar al observado en sujetos sanos.

También se llevaron a cabo investigaciones en individuos sin diagnóstico clínico de psicopatología alguna que presentaban anhedonia. Se halló que quienes tenían niveles elevados de anhedonia clasificaban los estímulos como menos positivos o interesantes en comparación con el grupo de referencia. No obstante, en otro estudio se informó la ausencia de diferencias entre ambos tipos de personas. En resumen, los resultados de los trabajos acerca de la relación entre la anhedonia y la respuesta emocional ante diferentes estímulos afectivos en sujetos sin psicopatologías son heterogéneos.

En muchas teorías del procesamiento emocional se diferencian dos aspectos de la respuesta emocional subjetiva: el valor y el nivel de afrontamiento ante dicha respuesta. Estos serían aspectos parcialmente independientes del procesamiento emocional, mediados por sistemas neurales distintos. De acuerdo con lo observado en individuos que refieren niveles elevados de anhedonia, existiría una disociación importante entre el procesamiento del valor emocional y el nivel de afrontamiento de la respuesta emocional ante un determinado estímulo.

Previamente se sugirió que la frecuencia cardíaca tiende a reflejar el valor del estímulo emocional en tanto que la conductancia cutánea refleja la capacidad de afrontamiento de la respuesta emocional ante dicho estímulo a pesar de su valor. Los sujetos que informan niveles elevados de anhedonia presentarían un déficit de los índices fisiológicos asociados con el

valor emocional (frecuencia cardíaca) pero no con el nivel de afrontamiento (conductancia cutánea). No se sabe si existe una disociación similar en relación con la anhedonia comunicada por el paciente. La información disponible acerca del procesamiento emocional en personas con niveles elevados de anhedonia sugiere que existe un déficit del procesamiento del valor emocional del estímulo. En cuanto al nivel de afrontamiento de la respuesta emocional, los resultados son heterogéneos.

Es importante determinar la relación entre el nivel de anhedonia y la influencia de la emoción sobre otros aspectos del procesamiento cognitivo ya que la anhedonia puede influir sobre el funcionamiento del paciente y sobre el riesgo de psicosis. La anhedonia contribuiría con la susceptibilidad para presentar un trastorno psicótico mediante la reducción del nivel de afrontamiento de la respuesta ante estímulos estresantes o adversos. Si bien los mecanismos responsables de dicho proceso no son claros, la anhedonia puede provocar cambios de la memoria relacionada con la información emocional. De este modo, los estímulos positivos serían difíciles de evocar, en tanto que los estímulos negativos serían de fácil evocación.

De acuerdo con lo observado en personas sanas, el valor emocional y el nivel de afrontamiento de la respuesta emocional ante los estímulos verbales y no verbales puede influir sobre la memoria relacionada con dichos estímulos. Se demostró que las experiencias emocionales se recuerdan mejor en comparación con las experiencias no emocionales. Además del valor emocional, el nivel de afrontamiento de la respuesta ante un estímulo emocional influye significativamente sobre la memoria subsiguiente para dicho estímulo.

En el presente estudio se evaluó la influencia de la emoción sobre la memoria en sujetos que refirieron niveles elevados de anhedonia física, social o ambas según los resultados de las *Chapman Psychosis Proneness Scales*. Se solicitó a los participantes que clasificaran un grupo de palabras según su valor emocional y el nivel de afrontamiento de la respuesta emocional ante ellas; luego fueron sometidos a tareas de recuerdo y reconocimiento.

Los autores predijeron que si los sujetos con niveles elevados de anhedonia presentaban respuestas subjetivas reducidas ante palabras con contenido emocional para los índices de valor y nivel de afrontamiento de la respuesta, la emoción tendría una influencia baja sobre la memoria subsiguiente. No obstante, si presentaban trastornos para el procesamiento del valor emocional pero no para el afrontamiento de las respuestas, la influencia del valor sobre la memoria sería nula.

#### Pacientes y métodos

Se efectuó un análisis de correlación en el cual se incluyeron 391 participantes, los cuales fueron divididos según el nivel de anhedonia. Los sujetos con niveles elevados de anhedonia debían presentar un puntaje asociado con la anhedonia física o social de al menos 1.96 desviaciones estándar con respecto a la media para el total de participantes de su mismo sexo. Los 18 individuos con anhedonia física (9 hombres y 9 mujeres) fueron identificados mediante la *Revised Physical Anhedonia Scale*. Los 21 participantes con anhedonia social (7 hombres y 14 mujeres) fueron identificados con la *Revised Social Anhedonia Scale*. El grupo de referencia estuvo conformado por 64 hombres y 97 mujeres cuyo puntaje no fue superior a 0.5 desviaciones estándar sobre la media para su sexo. Para evaluar la influencia de la depresión sobre los resultados, los participantes completaron el *Beck Depression Inventory*.

Se solicitó a cada participante que clasificara 50 palabras mediante el sistema *Self-Assessment Manikin* (SAM), el cual

consta de dos dimensiones. Ambas dimensiones varían en una escala de 1 a 5 puntos: el 1 representa el polo de valor emocional más positivo o de mayor nivel de afrontamiento ante la respuesta, el 5 representa el polo de valor emocional más negativo o de menor nivel de afrontamiento y el 3 es neutro para ambas dimensiones. Las palabras pertenecían a una de las siguientes categorías: neutra (N), afrontamiento positivo elevado (APE), afrontamiento positivo bajo (APB), afrontamiento negativo elevado (ANE) y afrontamiento negativo bajo (ANB). No existieron diferencias significativas entre las categorías en cuanto a la longitud o frecuencia de las palabras y todas eran abstractas. La presentación de las palabras fue diferente para los distintos grupos.

Inmediatamente después de la clasificación y durante un lapso de 3 minutos cada participante debía recordar tantas palabras como le fuera posible y escribirlas. Luego, se presentó a cada sujeto un grupo de 100 palabras entre las cuales se incluyeron de manera aleatoria las utilizadas en la tarea de clasificación previa. El participante debía decir si la palabra le resultaba nueva o no. Las 50 palabras nuevas pertenecían a las 5 categorías mencionadas anteriormente.

## Resultados

En primer lugar se realizó un análisis de correlación entre los puntajes de anhedonia física y social y los puntajes de nivel de afrontamiento de la respuesta emocional y valor emocional obtenidos durante la fase de clasificación. Se halló una correlación significativa entre los puntajes de anhedonia física y social y los índices de valor. Los puntajes de anhedonia más elevados se asociaron con índices de valor menos negativos para las palabras negativas y con índices de valor menos positivos para las palabras positivas. En cambio, se observaron pocas correlaciones significativas entre los índices de anhedonia y los índices de nivel de afrontamiento de la respuesta emocional. La única correlación significativa fue la hallada entre la anhedonia física y las palabras positivas relacionadas con un nivel bajo de afrontamiento. Los puntajes de anhedonia física se asociaron con índices de afrontamiento de la respuesta emocional más elevados.

Los puntajes más elevados de anhedonia física se relacionaron con un peor nivel de recuerdo y reconocimiento. No obstante, la anhedonia social no se asoció significativamente con el recuerdo o el reconocimiento. No se hallaron correlaciones significativas entre el puntaje de anhedonia física o social y el grado de mejoría mnemónica relacionada con las palabras positivas o negativas en comparación con las palabras neutras. Los índices de intrusión en el recuerdo no se correlacionaron significativamente con la anhedonia física o social. Se halló una relación similar entre la anhedonia física o social y el valor emocional de la palabra. La influencia de la anhedonia social sobre las experiencias subjetivas de valor emocional para estímulos negativos sería potencialmente más fuerte. No obstante, existiría una influencia potencialmente más fuerte de la anhedonia física sobre las experiencias subjetivas de valor para estímulos positivos.

Se llevó a cabo un análisis categórico debido a que previamente se sugirió que la anhedonia es una entidad dicotómica en la cual la disfunción se presenta cuando se llega a un umbral determinado. Se halló que los sujetos con un nivel elevado o bajo de anhedonia social clasificaron las palabras incluidas en las categorías ANE y ANB como más negativas en comparación con las palabras N. Además, las palabras incluidas en las categorías APE y APB fueron clasificadas como más positivas en comparación con las N. Los sujetos con un nivel bajo o elevado de anhedonia social clasificaron las palabras APE como más positivas que las palabras APB y las palabras ANE como más negativas que las palabras ANB. La diferencia entre las palabras APE y N fue menor para los sujetos con niveles de anhedonia social elevada en comparación con aquellos que presentaron niveles más bajos.

Tanto los individuos con niveles bajos como aquellos con niveles elevados de anhedonia física clasificaron las palabras ANE y ANB como más negativas en comparación con las N, las

palabras ANE como más negativas que las ANB y las palabras APE como más positivas que las APB. Todos los participantes presentaron un nivel de afrontamiento de la respuesta menor ante las palabras N en comparación con las demás palabras, excepto las APB. Además, todos presentaron un nivel de afrontamiento mayor ante las palabras ANE y APE en comparación con las palabras ANB y APB, respectivamente.

Ambos grupos recordaron con un nivel significativamente más alto las palabras asociadas con un nivel de afrontamiento y contenido emocional más elevados. Los sujetos con un nivel alto o bajo de anhedonia social recordaron significativamente más las palabras asociadas con un nivel de afrontamiento de la respuesta emocional elevado en comparación con aquellas relacionadas con un nivel de afrontamiento bajo.

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, las personas con un nivel elevado de anhedonia física o social refirieron sentir un valor menor para las palabras con contenido emocional. No obstante, no presentaron una disminución de la influencia del contenido emocional sobre las tareas mnemónicas. Todos los sujetos anhedónicos presentaron valores emocionales reducidos para las palabras positivas y negativas. Estos resultados difieren de lo informado previamente, lo cual podría deberse a las palabras empleadas.

En cuanto a los índices de valor hallados, los resultados coinciden con estudios previos en los cuales se encontró una reducción de la emoción ante estímulos afectivos en los sujetos con un nivel elevado de anhedonia. No obstante, estos individuos no presentaron disminución alguna de los índices de afrontamiento de la respuesta asociados con las palabras con contenido emocional. Esto coincide con lo informado previamente.

Los sujetos con anhedonia refirieron un valor menor en relación con las palabras con contenido emocional. No obstante, esto no se relaciona con cambios en el desempeño mnemónico asociado con estímulos emocionales. De acuerdo con estudios previos, la forma en la cual se codifica un determinado estímulo puede tener efectos significativos sobre el modo en el cual dicho estímulo es recordado. En las personas sanas, el procesamiento superficial de los estímulos emocionales se asocia con una memoria más adecuada sólo para los estímulos emocionales. En cambio, cuando se utiliza un procesamiento más profundo, tanto las palabras con contenido emocional como las neutras son recordadas por igual. En consecuencia, es importante evaluar el nivel de procesamiento de los estímulos emocionales.

La disfunción asociada con la anhedonia sólo aparecería en quienes superan un determinado umbral de dicho síntoma. No obstante, en el presente estudio se halló una relación continua entre el grado de anhedonia y los cambios de valor referidos por los pacientes. Son necesarios estudios adicionales en los cuales se incluyan más mediciones del procesamiento emocional.

De acuerdo con estos resultados, existe una alta correlación entre la anhedonia física y la anhedonia social y los niveles elevados de cualquiera de las dos se asocian con índices de valor emocional reducidos. No se halló una asociación con los índices de afrontamiento o con la influencia emocional sobre la memoria. Sin embargo, el análisis detallado de la contribución de cada tipo de anhedonia al procesamiento emocional sugiere que la anhedonia física estaría relacionada más fuertemente con la disminución de los índices de valor de las palabras positivas en comparación con la anhedonia social. Además, esta última se relacionaría más fuertemente con la disminución de los índices de valor de las palabras negativas. En consecuencia, si bien ambos tipos de anhedonia se encuentran relacionados fuertemente, existirían diferencias en el procesamiento de los estímulos positivos o negativos asociadas con cada tipo. Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de llevar a cabo nuevos estudios.

## Conclusión

Las personas que comunican niveles elevados de anhedonia física y social otorgan un valor inferior a las palabras con

contenido emocional en comparación con los sujetos sin anhedonia. No obstante, no existen diferencias en el modo de afrontamiento de la respuesta emocional o en la memoria relacionada con dichas palabras. Esto podría deberse a que las experiencias subjetivas de valor emocional están reducidas, pero esto no afecta los procesos mnemónicos. También es posible que los sujetos con anhedonia física y social no sean capaces de informar con exactitud el valor emocional experimentado. Esto provocaría la disociación observada entre la disminución del valor emocional y su influencia sobre los procesos mnemónicos. Por último, la evaluación de la anhedonia como una característica continua más que la categorización de los individuos de acuerdo con el nivel elevado o bajo de aquélla sería un medio más sensible para detectar cambios en las respuestas emocionales asociadas con la anhedonia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07309000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07309000.htm)

#### 4 - Predictores Neurocognitivos y Cognitivos Sociales del Desempeño Interpersonal en la Esquizofrenia

Pinkham A, Penn D

Department of Psychology, University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

[*Neurocognitive and Social Cognitive Predictors of Interpersonal Skill in Schizophrenia*]

**Psychiatry Research** 143(2-3):167-178, Ago 2006

---

*El deterioro cognitivo social desempeña un papel más importante que el neurocognitivo en relación con los déficit de habilidades interpersonales que presentan los pacientes esquizofrénicos.*

---

Las personas esquizofrénicas presentan dificultades en diferentes áreas del funcionamiento que se relacionarían con un déficit de las habilidades sociales e interpersonales. La identificación de dicho déficit interpersonal impulsó la evaluación de los factores subyacentes a los trastornos del funcionamiento social. Los trastornos de la memoria, atención y flexibilidad cognitiva se relacionan con las dificultades para la resolución de problemas. Además, los déficit del funcionamiento ejecutivo, memoria y fluidez verbal se asocian con el deterioro de las habilidades sociales. Por último, los déficit neurocognitivos se asocian con trastornos de las habilidades interpersonales.

La cognición social se refiere a los procesos cognitivos implicados en el modo de percibir, interpretar o procesar la información social e incluye la capacidad para percibir las intenciones y el temperamento de los demás. Si bien existe una asociación entre la cognición social y la neurocognición en la esquizofrenia, la activación neurológica y las vías de la neurocognición y de la cognición social pueden diferenciarse. En consecuencia, dichos dominios no estarían superpuestos y la cognición social puede ayudar a entender la disfunción social presente en la esquizofrenia.

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la relación entre la neurocognición, la cognición social y el desempeño interpersonal en la esquizofrenia. Los autores propusieron que los pacientes presentarían trastornos en todos los dominios cognitivos sociales y tendrían un peor funcionamiento interpersonal en comparación con los sujetos sanos. En segundo lugar se propuso que los factores cognitivos sociales contribuirían con la varianza incremental, más allá de la neurocognición, para la elaboración de un modelo de predicción de las habilidades interpersonales. En tercer término propusieron que los patrones de varianza general diferirían entre los grupos.

El último objetivo fue detectar el dominio de cognición social que contribuye en mayor proporción con la varianza de habilidades interpersonales.

#### Pacientes y métodos

Participaron 49 sujetos que reunían los criterios para el diagnóstico de un trastorno del espectro esquizofrénico y 44 individuos sanos. En el primer grupo, la duración media de la enfermedad fue 10.4 años. De los 49 integrantes, 35 padecían esquizofrenia, 12 trastorno esquizoafectivo y 2 psicosis no especificada. Para evaluar la gravedad de los síntomas se aplicó la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). El 88% de los pacientes tomaba antipsicóticos atípicos, el 6% era tratado con una combinación de antipsicóticos típicos y atípicos y el 2% no estaba medicado.

La evaluación del funcionamiento neurocognitivo incluyó la medición de la capacidad intelectual general, memoria y funcionamiento ejecutivo. Dichas áreas son las más afectadas y relacionadas con el funcionamiento social entre los pacientes esquizofrénicos. Para estimar el funcionamiento intelectual general se utilizó el *Wide Range Achievement Test III* (WRAT-III). La memoria inmediata se evaluó mediante la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS). El funcionamiento ejecutivo se examinó mediante los *Trail A* y *B*.

La cognición social es un constructo multidimensional compuesto por tres dominios diferentes, cada uno de los cuales fue evaluado por separado. El primer dominio es la percepción de la emoción, la cual se examinó mediante la *Face Emotion Identification Task* (FEIT), la *Face Emotion Discrimination Task* (FEDT) y la *Bell-Lysaker Emotion Recognition Task* (BLERT). En segundo lugar se evaluó el conocimiento de la situación social mediante la *Schema Component Sequencing Task* (SCST).

La teoría de la mente (ToM, *theory of mind*) se examinó mediante las *ToM Vignettes* y la *Hinting Task*. La primera evaluación comprende cuatro historias que incluyen la interacción entre dos o más personajes. El paciente debe ponerse en el lugar y hacer una inferencia acerca de las creencias de un personaje. La *Hinting Task* consiste en 10 historias en las cuales interactúan dos personajes, uno de los cuales hace una insinuación al final del relato. El participante debe deducir qué quiso decir el personaje en cuestión. Las habilidades interpersonales se evaluaron mediante el *Conversation Probe role-play test*, en el cual el participante debe interactuar con un desconocido durante 3 minutos con el objetivo de conocerlo. Se evaluó la claridad del discurso, fluidez verbal, afecto apropiado, contacto visual y compromiso con la conversación.

#### Resultados

El grupo de referencia presentó un mejor desempeño en comparación con los sujetos esquizofrénicos. Se hallaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la memoria inmediata y el *Trail B*. Los sujetos sanos tuvieron una mejor memoria inmediata y completaron los *Trail A* y *B* en menos tiempo en comparación con los pacientes. En cuanto a las variables cognitivas sociales, se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos para todas las evaluaciones excepto la FEIT. Los sujetos sanos se desempeñaron mejor en el reconocimiento de las emociones y en el conocimiento de la situación social. Lo mismo se observó en relación con la evaluación de la ToM. Por último, en cuanto a las habilidades sociales, el desempeño de los sujetos esquizofrénicos fue significativamente peor en comparación con el grupo de referencia.

Ambos grupos presentaron una correlación significativa entre las variables neurocognitivas y las variables cognitivas sociales. En consecuencia, la neurocognición y la cognición social se relacionarían moderadamente y una parte considerable de la varianza no estaría asociada con ninguna de dichas variables. Para el grupo de referencia no se halló correlación alguna entre las variables demográficas y las habilidades interpersonales. En cuanto al grupo de pacientes, se encontró una asociación entre el mejor desempeño en la BLERT, la *Hinting Task* y las historias utilizadas para evaluar la ToM y un mejor desempeño interpersonal. Además, el mejor desempeño interpersonal se asoció con la presencia de una cantidad menor de síntomas negativos.

Entre los sujetos sanos, la neurocognición predijo significativamente un 10% de la varianza de habilidades interpersonales. El agregado del factor cognitivo social no mejoró significativamente el modelo pero aumentó el porcentaje a un 14%. La inclusión de la edad no modificó estos resultados. Es decir, la neurocognición predijo el desempeño interpersonal en tanto que la cognición social no agregó una varianza incremental significativa al modelo.

En el grupo de pacientes con esquizofrenia, las variables neurocognitivas predijeron el 15% de la varianza en habilidades interpersonales. Las variables cognitivas sociales explicaron independientemente un 26% adicional de varianza en las habilidades interpersonales más allá de los factores cognitivos. Al agregar la presencia de sintomatología negativa y general al análisis, la varianza pronosticada por el modelo aumentó hasta el 39%. Finalmente, el agregado del nivel educativo mejoró la capacidad predictiva un 2%.

### Discusión

Los sujetos con esquizofrenia presentaron déficit asociados con la neurocognición, la cognición social y las habilidades interpersonales en comparación con los sujetos sanos. Los factores cognitivos sociales explicaron un monto de varianza en las habilidades interpersonales más allá del asociado con las capacidades neurocognitivas más generales. En cuanto a la memoria inmediata y el funcionamiento ejecutivo, los pacientes presentaron un peor desempeño en comparación con los sujetos sanos. No obstante, la capacidad de lectura fue comparable entre ambos grupos. Dicha capacidad es utilizada para estimar las características intelectuales premórbidas. En consecuencia, es posible que el desempeño premórbido de los pacientes haya sido adecuado y que los déficit mnemónicos y del funcionamiento ejecutivo hayan avanzado junto con la progresión de la enfermedad.

Se halló que los sujetos esquizofrénicos presentan un deterioro en todos los dominios de cognición social y habilidades interpersonales. Este hallazgo no se modificó al tener en cuenta el nivel educativo. En consecuencia, el deterioro cognitivo social se relacionaría con trastornos en diversas habilidades cognitivas sociales. Los hallazgos también apoyaron la hipótesis acerca de la contribución de la cognición social a la varianza en habilidades interpersonales en los sujetos esquizofrénicos más allá de la neurocognición. El desempeño en las tareas cognitivas sociales predijo casi el doble de la varianza en comparación con los factores neurocognitivos. Además, ningún factor neurocognitivo resultó ser un predictor significativo de las habilidades interpersonales.

En cuanto a las personas sanas, el agregado de los factores cognitivos sociales no mejoró significativamente el modelo. Para estos individuos, la neurocognición normal es suficiente para lograr un desempeño social adecuado. Posiblemente las habilidades cognitivas sociales no se relacionan con el desempeño social hasta que las tareas sociales se hacen más complejas. En cambio, los pacientes esquizofrénicos generalmente requieren un esfuerzo para interactuar socialmente. En consecuencia, requerirían la participación del sistema cognitivo social.

Entre los predictores cognitivos sociales incluidos en el modelo, el tiempo requerido para completar la evaluación de conocimiento de la situación social explicó la mayor parte de la varianza de la habilidad interpersonal. Además, fue un factor predictivo significativo de las habilidades interpersonales más allá de otros factores de predicción incluidos.

De acuerdo con los resultados, el deterioro cognitivo social desempeña un papel más importante que el deterioro neurocognitivo en relación con los déficit de habilidades interpersonales que presentan los pacientes esquizofrénicos. Sería útil centrarse en las habilidades cognitivas sociales para favorecer la adhesión a los programas terapéuticos psicosociales.

### Conclusión

Los pacientes esquizofrénicos presentan un deterioro cognitivo social y de las habilidades interpersonales en comparación con los sujetos sanos. La cognición social podría predecir una

varianza en las habilidades interpersonales que no puede ser explicada por las capacidades neurocognitivas. Estos hallazgos son importantes para entender el papel de la cognición social en la esquizofrenia.



+ Información adicional en [www.sicisud.com/dato/dato052/07309002.htm](http://www.sicisud.com/dato/dato052/07309002.htm)

## 5 - Disfunción Cognitiva en el Trastorno Bipolar de Tipo II

Torrent C, Martínez Arán A, Vieta E y colaboradores

Bipolar Disorder Programme, Clinical Institute of Neuroscience, University Hospital Clínic; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

[Cognitive Impairment in Bipolar II Disorder]

British Journal of Psychiatry 189:254-259, Sep 2006

*Las disfunciones cognitivas persistentes relacionadas con la atención, el funcionamiento ejecutivo y la memoria verbal están presentes en los pacientes con trastorno bipolar I y II, por lo cual se recomienda la evaluación cognitiva de rutina.*

Durante las fases agudas del trastorno bipolar (TBP) se observan disfunciones cognitivas variadas que persisten aun durante los periodos de eutimia. No obstante, hasta el momento no se identificaron las diferencias de funcionamiento neurocognitivo entre los diferentes subtipos de TBP. Se informó que entre los factores que afectan negativamente el desempeño cognitivo de los pacientes bipolares se encuentran: la cantidad de episodios previos, especialmente maníacos, la cantidad de hospitalizaciones previas, la presencia de síntomas psicóticos y la cronicidad de la enfermedad. No obstante, dichos factores no fueron investigados adecuadamente en los pacientes con TBP de tipo II (TBP II).

El deterioro cognitivo, principalmente mnemónico, puede tener consecuencias funcionales negativas entre los sujetos con TBP. Entre el 30% y el 50% de los pacientes bipolares presentan trastornos sociales relacionados con el deterioro cognitivo persistente. No obstante, esto no se investigó adecuadamente entre los pacientes con TBP II. Además, las formas subsindrómicas también tendrían un impacto negativo sobre el funcionamiento neuropsicológico y psicosocial.

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar el desempeño cognitivo en pacientes con TBP II en comparación con aquellos con TBP de tipo I (TBP I) y con un grupo de referencia integrado por individuos sanos. De acuerdo con lo referido por los autores, los pacientes con TBP II presentarían un perfil intermedio entre aquellos con TBP I y los sujetos sanos. Además, el desempeño neuropsicológico también afectaría el funcionamiento psicosocial de los pacientes con TBP II.

### Pacientes y métodos

Los pacientes se encontraban eutímicos y reunían los criterios incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) para el diagnóstico de TBP I o TBP II. Para evaluar la remisión se empleó la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Los 33 pacientes con TBP II fueron evaluados mediante exámenes neuropsicológicos para compararlos con los 38 sujetos con TBP I y con el grupo de referencia integrado por 35 personas. También se evaluó la presencia de trastornos del eje I mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID).

Las variables clínicas evaluadas fueron: cantidad y tipo de episodios, duración de la enfermedad, edad de comienzo de esta última, cantidad de hospitalizaciones, intentos de suicidio, antecedentes familiares de trastornos afectivos, antecedentes de

síntomas psicóticos y tipo de TBP (I o II). El funcionamiento psicosocial se evaluó mediante la escala *Global Assessment of Functioning* (GAF).

Las evaluaciones psicológicas seleccionadas abarcaron cuatro dominios cognitivos. Para evaluar el cociente intelectual premórbido se empleó el examen de vocabulario de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS). Las funciones ejecutivas frontales se examinaron mediante el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), el *Stroop Colour-Word Interference Test* (SCWT) y el *Controlled Oral Word Association Test*. La atención y la concentración se evaluaron mediante el examen *DigitSpan*, perteneciente a la WAIS, y con el *Trail Making Test* (TMT). Por último, el aprendizaje y la memoria se evaluaron por medio del *California Verbal Learning Test* (CVLT).

## Resultados

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al sexo, nivel educativo, desempeño funcional y cantidad total de episodios. Se observaron diferencias de edad y edad de inicio de la enfermedad, que fueron inferiores entre los pacientes con TBP I. Dichos pacientes presentaron más frecuentemente antecedentes de síntomas psicóticos y de tratamiento con litio. No se hallaron diferencias de magnitud de efecto entre los pacientes tratados con litio y el resto de los sujetos bipolares.

Se observaron diferencias generales entre los grupos en cuanto al desempeño neuropsicológico. Los pacientes con TBP II obtuvieron peores resultados en relación con la mayoría de las evaluaciones neuropsicológicas en comparación con el grupo de referencia. Dichas diferencias afectaron principalmente la fluidez verbal semántica y el aprendizaje y memoria verbal. Todos los pacientes bipolares obtuvieron peores resultados en comparación con el grupo de referencia en lo que se refiere a la atención y memoria de trabajo. Tanto los pacientes con TBP I como aquellos con TBP II presentaron una tendencia hacia una mayor cantidad de errores perseverativos en el WCST en comparación con el grupo de referencia.

De acuerdo con el análisis *post hoc* efectuado, los pacientes con TBP I se desempeñaron peor en comparación con los sujetos con TBP II, quienes presentaron un peor desempeño en relación con el grupo de referencia. Es decir, las personas con TBP II tuvieron un desempeño cognitivo intermedio entre los grupos restantes. Este nivel intermedio de desempeño se observó en relación con el SCWT y el CVLT. Se registraron diferencias de pequeña magnitud entre los pacientes, lo cual sugiere que ambos tipos de sujetos bipolares presentan trastornos cognitivos. No obstante, éstos serían cuantitativamente más acentuados entre los pacientes con TBP I en comparación con quienes padecen TBP II. Las diferencias al respecto entre los pacientes con TBP II y el grupo de referencia fueron medidas en términos de magnitud de efecto.

En el grupo con TBP II se halló una correlación entre el funcionamiento psicosocial y la edad de comienzo de la enfermedad, la HRSD y la parte B del TMT. La enfermedad más duradera se asoció con un trastorno mayor en la atención, en la memoria de trabajo y en el funcionamiento ejecutivo. Las variables que predijeron mejor el funcionamiento psicosocial de estos pacientes fueron el mayor puntaje en la HRSD, en la parte B del TMT y la edad de inicio de la enfermedad. Además, el mayor puntaje del TMT se asoció con los trastornos en la adaptación ocupacional. En cuanto a los pacientes con TBP I, se observó una relación entre el funcionamiento psicosocial y ciertas funciones ejecutivas frontales e indicadores obtenidos mediante la aplicación del CVLT.

## Discusión

De acuerdo con estos resultados, las disfunciones cognitivas de los pacientes bipolares no se limitan al TBP I. Los individuos eufímicos con TBP II presentan, aunque en menor medida, déficit cognitivos persistentes similares a los observados en los pacientes con TBP I. Estos sujetos presentan más trastornos en la memoria verbal en comparación con los individuos sanos. Además, respecto de los pacientes con TBP II, aquellos con TBP I padecen cuantitativamente más trastornos.

Con respecto al funcionamiento ejecutivo, los pacientes con TBP II cometen más errores perseverativos en el WCST. Este tipo de error se asociaría con una mayor impulsividad y, en consecuencia, con una mayor comorbilidad relacionada con la impulsividad. En lo que se refiere a la memoria de trabajo y a la atención, los pacientes bipolares presentaron un peor desempeño en comparación con los sujetos sanos. En cuanto a la memoria verbal y el funcionamiento ejecutivo, el grupo con TBP II mostró un desempeño intermedio entre los pacientes con TBP I y los individuos sanos. En consecuencia, la memoria de trabajo se correlacionaría con la gravedad de la enfermedad. Debe destacarse que el TBP II no se caracteriza por ser una forma más leve de enfermedad bipolar sino un subtipo particularmente maligno en cuanto a la frecuencia de episodios. De hecho, los participantes con TBP II presentaron, en promedio, tres episodios más en comparación con los sujetos con TBP I.

Es probable que la mayor gravedad de la enfermedad influya negativamente sobre el funcionamiento social, laboral y cognitivo. El perfil clínico inicial de los pacientes con TBP II fue mejor en comparación con aquellos con TBP I. Sin embargo, el curso de la enfermedad sería peor debido a la mayor cantidad de episodios y a la presencia de intervalos más breves entre ellos. Los pacientes con TBP II presentan episodios depresivos más graves y duraderos y síntomas residuales más persistentes en comparación con los sujetos con TBP I. La remisión parcial y los trastornos cognitivos dificultarían el desempeño psicosocial de los pacientes. Los síntomas depresivos leves crónicos explicarían por qué las personas con TBP II presentan más trastornos cognitivos en comparación con los sujetos sanos.

Previamente se informó que la administración de litio a los individuos sanos no ocasiona trastornos a mediano plazo en la memoria explícita y en la atención. No obstante, la magnitud de efecto hallada en el presente estudio no permitió obtener conclusiones definitivas al respecto. La presencia de síntomas psicóticos explicaría parcialmente las diferencias de desempeño cognitivo observadas entre los pacientes con TBP I y II. No obstante, el efecto de dicha sintomatología sobre el funcionamiento cognitivo de los sujetos bipolares no fue evaluado adecuadamente. Las disfunciones ejecutivas frontales, principalmente las asociadas con la memoria de trabajo, se relacionarían con un peor funcionamiento psicosocial en los pacientes con TBP II. Dichas disfunciones serían buenos predictores de trastornos laborales y sociales entre estos sujetos, en tanto que los problemas para retener y recuperar información serían más importantes en el TBP I. En consecuencia, existirían procesos neurocognitivos diferentes relacionados con los trastornos psicosociales de cada tipo de TBP. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

## Repercusiones clínicas

Las disfunciones cognitivas persistentes relacionadas con la atención, el funcionamiento ejecutivo y la memoria verbal están presentes en los pacientes con TBP I y II. En consecuencia, se recomienda la evaluación cognitiva de rutina. En los individuos con TBP II la disfunción de la memoria de trabajo sería un buen predictor de deterioro funcional. A la hora de aplicar estrategias de rehabilitación deben tenerse en cuenta las diferencias cognitivas potenciales y su influencia sobre el funcionamiento de ambos subtipos de pacientes. El diagnóstico precoz del TBP II es importante para prevenir o solucionar posibles trastornos cognitivos.

En conclusión, si bien los pacientes con TBP I y II presentan trastornos cognitivos, las dificultades son más acentuadas entre los primeros. Los mejores predictores de disfunción psicosocial entre los sujetos con TBP II son los síntomas depresivos subclínicos persistentes, el inicio temprano de la enfermedad y los trastornos del funcionamiento ejecutivo.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07319019.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07319019.htm)

## 6 - Factores Familiares y de Afrontamiento para Diferenciar la Ansiedad y la Depresión en la Infancia

Vulic-Prtoric A, Macuka I

Department of Psychology, University of Zadar, Zadar, Croacia

[Family and Coping Factors in the Differentiation of Childhood Anxiety and Depression]

**Psychology and Psychotherapy-Theory Research and Practice** 79(Part. 2):199-214, Jun 2006

*En los niños, la depresión puede diferenciarse de la ansiedad sobre la base de las variables familiares como la percepción de ser rechazados por los padres y de las estrategias de afrontamiento.*

De acuerdo con las ideas de multideterminismo e interacción pertenecientes a la psicopatología del desarrollo, las psicopatologías tienen causas múltiples que interactúan y se modifican con el tiempo. Los avances al respecto se relacionan especialmente con el fenómeno de presentación simultánea de diferentes trastornos en un mismo individuo. La comorbilidad significa la coexistencia de dos o más trastornos en una misma persona. Las formas comórbidas más frecuentes de trastornos de interiorización en niños y adolescentes son la ansiedad y la depresión, cuyos síntomas son difíciles de diferenciar. En general, la correlación entre ansiedad y depresión es muy elevada. El análisis sistemático de las entidades comórbidas es importante para realizar una clasificación más válida de los subtipos de psicopatología y para lograr un mejor entendimiento de las diferentes condiciones que contribuyen a la aparición, progresión y mejoría de los trastornos psicológicos.

Las asociaciones entre la depresión y la ansiedad incluyen diferentes direcciones. La comorbilidad puede indicar la presencia de una única dimensión subyacente o de dos entidades diferentes. Según un modelo propuesto, la ansiedad y la depresión comparten un factor común llamado afectividad negativa, el cual representa la relación entre la sensibilidad temperamental ante los estímulos negativos y la ansiedad y la depresión. La asociación entre la afectividad negativa y los trastornos psicológicos puede explicarse de diferentes modos. Por ejemplo, la ansiedad y la depresión pueden presentarse simultáneamente debido a la existencia de factores de temperamento y apego que aumentan la vulnerabilidad ante ambos problemas.

La psicopatología infantil debe entenderse en el contexto de los patrones de interacción familiar. La ansiedad y la depresión se asociarían con ambientes familiares caracterizados por la ausencia de interacciones de apoyo y facilitación y niveles elevados de situaciones conflictivas y tormentosas. También se informó que la depresión y la ansiedad se relacionan inversamente con el grado de apoyo y aprobación brindado por el ambiente familiar. La teoría de aceptación-rechazo de los padres predice y explica las consecuencias de la aceptación y del rechazo de los padres sobre la salud mental y la personalidad. Se halló una asociación significativa entre la presencia de trastornos de interiorización y exteriorización en los hijos y el rechazo que éstos perciben de sus padres.

Una vez que aparecen, los problemas psicológicos se mantienen mediante diferentes factores personales como las creencias de autoeficacia, las distorsiones cognitivas, las atribuciones disfuncionales, los mecanismos de defensa inmaduros y las estrategias de afrontamiento disfuncionales. Las estrategias de afrontamiento son métodos utilizados en forma consciente y deliberadamente para regular las emociones negativas o manejar situaciones en las cuales se perciben diferencias entre las demandas y los recursos disponibles. Las formas activas de afrontamiento como la resolución de problemas y la búsqueda de ayuda contribuyen con la mejor adaptación y la disminución de los síntomas depresivos y

ansiosos. En cambio, las formas más pasivas de afrontamiento como la evitación y el aislamiento social tienen el efecto opuesto. Los padres sobreprotectores, ansiosos o agresivos generan un bajo nivel de afrontamiento en sus hijos. Además, los niños deprimidos y ansiosos utilizan estrategias de afrontamiento menos eficientes que, en definitiva, son contraproducentes.

Actualmente se considera que la depresión y la ansiedad presentes en niños y adolescentes son la vía final común de la influencia recíproca de diferentes factores de la personalidad y del contexto que predisponen a la aparición de trastornos psicológicos y a su persistencia. En el presente estudio se identificaron las variables personales y familiares útiles para distinguir los niños deprimidos de los ansiosos. El objetivo fue determinar las variables contextuales (interacciones familiares) y personales (estrategias de afrontamiento) específicamente relacionadas con la depresión y la ansiedad en los niños. Además de la relación entre las variables mencionadas y la ansiedad y la depresión infantiles, se propuso que la identificación de dichos procesos sería útil para diferenciar los niños con ansiedad de los niños con depresión.

### Pacientes y métodos

Participaron 331 niños y adolescentes, 168 varones y 163 mujeres, que tenían entre 10 y 16 años. Se emplearon cuatro cuestionarios autoadministrados y escalas de depresión y ansiedad correspondientes con las categorías diagnósticas incluidas en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Las escalas utilizadas fueron las siguientes: *Fear and Anxiety Scale for Children and Adolescents* (SKAD-62), *Depression Scale for Children and Adolescent* (SDD), *Quality of Family Interactions Scale* (KOBI) y el *Coping Strategies Inventory for Children and Adolescents* (SUO).

### Resultados

No se hallaron diferencias relacionadas con el sexo en cuanto al puntaje de ansiedad y depresión. No obstante, las mujeres presentaron un puntaje relacionado con la ansiedad ligeramente superior en comparación con los varones. Respecto de éstos, las mujeres clasificaron a sus padres como emocionalmente más cálidos, con un nivel mayor de aceptación y menor de rechazo. Además, las mujeres percibieron un clima familiar más agradable. En cuanto a las variables de afrontamiento, los varones presentaron una expresión mayor de sentimientos y distracción en situaciones estresantes, en tanto que las mujeres buscaron apoyo familiar y de amigos más frecuentemente que los varones.

A diferencia de la depresión, la ansiedad se correlacionó significativamente con menos variables familiares. No obstante, en cuanto a las variables de afrontamiento, se hallaron pocas correlaciones significativas con la ansiedad y la depresión, la mayoría de las cuales tuvieron lugar entre las mujeres. Se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple para evaluar los valores predictivos de las variables familiares y de afrontamiento. Al emplear el puntaje total de ansiedad como la variable dependiente, el valor predictivo del rechazo paterno fue superior en comparación con el valor predictivo de las demás variables familiares, el cual fue insignificante. Cuando se empleó el puntaje total de depresión como la variable dependiente, se halló que el rechazo materno y la satisfacción familiar fueron factores predictivos significativos entre los varones. En cuanto a las mujeres, los valores predictivos significativos fueron el rechazo paterno y la satisfacción familiar. Respecto de las estrategias de afrontamiento, la evitación resultó ser un factor predictivo significativo de ansiedad y dio cuentas del 6.4% de la varianza de criterio entre los varones. Cuando la variable dependiente fue la depresión, el valor predictivo de los sentimientos expresados fue superior en comparación con el valor predictivo del resto de las variables de afrontamiento.

### Discusión

De acuerdo con estos resultados no existirían diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a los índices de ansiedad y

depresión en los niños de 11 a 16 años. Si bien las mujeres presentaron un puntaje superior de ansiedad en comparación con los varones, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. Los resultados coinciden con lo hallado en estudios previos. En un estudio efectuado con anterioridad se informó que antes de la pubertad los varones y las mujeres presentan ansiedad o depresión con la misma frecuencia. No obstante, entre los 13 y 15 años se observa un aumento importante de la prevalencia de los síntomas de ansiedad y depresión.

En cuanto a la percepción de variables familiares se observaron diferencias de sexo. Las mujeres percibieron un nivel superior de aceptación en sus padres y un clima familiar más agradable en comparación con los varones, quienes percibieron más rechazo de sus padres. Todos los coeficientes relacionados con las variables familiares presentaron una correlación elevada con la depresión, especialmente entre las mujeres. De todas las variables familiares, el rechazo paterno tuvo una correlación elevada con la ansiedad y la depresión tanto en varones como en mujeres y resultó ser el mejor predictor de ansiedad. La satisfacción familiar fue un predictor significativo del puntaje de ansiedad y depresión.

Tanto la ansiedad como la depresión se correlacionan fuertemente con la percepción de ser rechazados por los padres. No obstante, en comparación con los niños ansiosos, los niños depresivos perciben su familia como menos agradable y refieren un nivel menor de aceptación, apoyo y aprobación y un nivel mayor de control y rechazo por parte de sus padres. Los resultados coinciden con lo informado en estudios previos. Es decir, las familias de los niños con ansiedad y depresión son menos unidas, más conflictivas, menos abiertas a expresar sus sentimientos y menos democráticas. Esto contribuye al sentimiento de insatisfacción familiar del niño. Las relaciones familiares son el centro de las teorías interpersonales de depresión y ansiedad.

Los resultados de este estudio coinciden con trabajos previos en los cuales se halló que si bien los trastornos de las relaciones familiares son un fuerte predictor y un factor de riesgo para la aparición de síntomas de ansiedad, son considerados más frecuentemente al explicar los procesos depresivos.

La percepción del rechazo de los padres influye en la aparición de ansiedad y depresión pero en general da cuenta de la mayoría de la varianza de los síntomas depresivos. De acuerdo con estudios previos, la calidad de las relaciones familiares juega un papel principal en la etiología y el mantenimiento de la depresión en los niños. Se halló que los niños depresivos, en comparación con los ansiosos, refieren una visión menos positiva de sí mismos, del mundo y del futuro. Además, los mensajes que recibieron al respecto de parte de sus padres fueron menos positivos.

Se hallaron diferencias significativas de sexo en relación con las estrategias de afrontamiento. En las situaciones de estrés la expresión manifiesta de los sentimientos y la distracción fueron más habituales entre los varones. En cambio, la búsqueda de apoyo familiar y de amigos fue más frecuente entre las mujeres. La ansiedad masculina se correlaciona más frecuentemente con la evitación, la única estrategia de afrontamiento significativamente predictora de ansiedad en los varones. La ansiedad femenina estuvo significativamente correlacionada con la expresión de sentimientos, la evitación, la distracción y la reestructuración cognitiva. En cuanto a los síntomas depresivos, se hallaron correlaciones significativas con la expresión de sentimientos y la evitación entre las mujeres. La expresión de sentimientos fue el único predictor significativo de estrategia de afrontamiento relacionada con la depresión. Aparentemente, los niños ansiosos o depresivos prefieren estas formas pasivas y disfuncionales de afrontamiento de situaciones estresantes.

La evitación es una respuesta de afrontamiento centrada en la emoción que representa un intento por evitar pensar acerca del problema en cuestión. Permite regular el estado de ánimo negativo pero no modifica la causa del estrés. Es una estrategia para sobrellevar la ansiedad y una parte importante del cuadro clínico. Los niños ansiosos utilizan más diálogos internos en comparación con los niños depresivos para controlar la tensión

emocional y la vergüenza. Esto puede servir para disminuir la ansiedad pero también es una estrategia para dirigir la atención desde el suceso estresante hacia procesos internos.

El nivel de depresión se correlacionó significativamente con la expresión de sentimientos, una estrategia de afrontamiento que consiste en la expresión exagerada de las emociones mediante acciones o verbalmente. Es una estrategia disfuncional que puede proporcionar alivio a corto plazo pero, a largo plazo, tiende a mantener los problemas más que a resolverlos y resulta en un empeoramiento de la depresión y de las relaciones familiares. Los niños deprimidos perciben rechazo, frialdad e indiferencia de parte de sus padres y, por este motivo, no buscan ayuda y apoyo ante una situación de estrés sino que expresan sus sentimientos de un modo inapropiado como estrategia de afrontamiento. Esta estrategia representa un estilo de interacción más impulsivo y agresivo que se corresponde con un patrón de rechazo por parte de los demás y refuerza la depresión.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, en los niños la depresión puede diferenciarse de la ansiedad sobre la base de las variables familiares (percepción de ser rechazados por los padres) y de las estrategias de afrontamiento. A propósito, los niños deprimidos utilizan estrategias más disfuncionales al enfrentarse con situaciones estresantes. Por último, la ansiedad y la depresión son entidades diferentes caracterizadas por perfiles únicos de afrontamiento e interacción familiar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07319022.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07319022.htm)

## 7 - Uso de la Duloxetina para el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor: Evaluación de la Relación entre los Resultados y las Características del Episodio

*Perahia D, Kajdasz D, Raskin J y colaboradores*

Lilly Research Centre, Windlesham, Reino Unido; Lilly Research Laboratories, Indianápolis, EE.UU.

*[Duloxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Assessment of the Relationship between Outcomes and Episode Characteristics]*

**International Clinical Psychopharmacology** 21(5):285-295, Sep 2006

---

*Se recomienda el uso de duloxetina tanto en los pacientes que cursan su primer episodio depresivo como en aquellos que presentan episodios subsiguientes, cualquiera sea su duración.*

---

La depresión es un problema importante de salud pública que genera una carga considerable sobre el paciente y su familia. En dos estudios recientes en los cuales se evaluó a los pacientes durante un período de seguimiento que osciló entre 8 y 11 años se halló que dos tercios de aquellos individuos recuperados de un cuadro depresivo presentarán una recurrencia. Otros estudios de seguimiento mostraron que 25% a 43%, 33% a 61% y 60% a 75% de los pacientes presentarán una recurrencia dentro de 1, 2 y 5 años, respectivamente.

Hasta el 50% de los individuos depresivos no responde completamente al tratamiento, independientemente de una dosis y un tiempo de espera adecuados. En consecuencia, se intentó identificar las características del paciente que estarán relacionadas con los resultados de la farmacoterapia. Por ejemplo, se evaluó la influencia de la gravedad inicial de la depresión, el número de episodios previos, la cantidad de problemas médicos concomitantes y la duración del episodio actual, entre otras variables clínicas.

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que, administrada en dosis de 40 a 120 mg diarios, es segura y efectiva para el tratamiento de los pacientes adultos con trastorno depresivo mayor (TDM). Además, resulta efectiva para tratar los síntomas físicos de la depresión. En la actualidad la droga se encuentra aprobada para dichos fines.

En el presente artículo se informan los resultados de un análisis *post hoc* acerca de la relación entre la eficacia del tratamiento con duloxetina y las características del episodio depresivo. Fueron incluidos 8 estudios sobre la eficacia de la droga en pacientes con TDM. El análisis se llevó a cabo mediante la comparación de los resultados terapéuticos en individuos con antecedente de TDM o sin él y en aquellos con un episodio actual breve, intermedio o prolongado. Además, fueron evaluadas las diferencias de tolerabilidad al tratamiento de acuerdo con las características de los pacientes.

### Pacientes y métodos

Los estudios incluidos fueron a corto plazo, multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, y en ellos se evaluó la eficacia y seguridad de la administración de duloxetina a pacientes ambulatorios con TDM. Durante el período de tratamiento activo de los estudios, los participantes recibieron placebo o 40 a 120 mg diarios de duloxetina.

Los pacientes tenían al menos 18 años y reunían los criterios para el diagnóstico de TDM incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El diagnóstico se evaluó mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview*. Los pacientes debían presentar un puntaje mayor o igual a 15 en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD<sub>17</sub>) y de al menos 4 en la *Clinical Global Impressions of Severity of Illness* (CGI-S). Se tuvieron en cuenta los antecedentes psiquiátricos y las características del episodio actual, y los tratamientos previamente administrados.

La determinación principal de eficacia fue el resultado de la HAMD<sub>17</sub>. En segundo lugar se evaluó el índice de respuesta, el índice de remisión y el resultado del *Somatic Symptom Inventory* de 26 ítem (SSI<sub>26</sub>). Mediante este último cuestionario se estudió la presencia de síntomas físicos. Además, para evaluar los efectos de la duloxetina sobre los síntomas físicos dolorosos de la depresión se aplicaron los siguientes instrumentos: una escala visual analógica para valorar la gravedad del dolor, el SSI<sub>28</sub>, una variante del SSI<sub>26</sub> que incluye dos ítem adicionales para la evaluación del dolor articular y cervical y el SSI<sub>pain</sub> que consiste en los puntajes medios de los apartados relacionados con el dolor del SSI<sub>28</sub>. La tolerabilidad de la duloxetina se evaluó de acuerdo con los índices de abandono, los efectos adversos relacionados con el tratamiento y los efectos adversos serios.

### Resultados

En el análisis de la respuesta a la administración de duloxetina se incluyeron 1 902 pacientes. El 30.5% de los participantes experimentaban el primer episodio depresivo y los restantes padecían un episodio subsiguiente. De estos últimos, 29.2%, 20.4%, 12.5% y 37.9% habían presentado 1, 2, 3 y 4 o más episodios previos. Además, se observó que los pacientes con antecedentes depresivos eran mayores y presentaban un índice de uso de antidepresivos significativamente más elevado en comparación con aquellos que padecían su primer episodio depresivo.

Dos tercios de los participantes eran mujeres y cerca del 85% eran de raza blanca. La duración mediana del episodio depresivo actual fue de 18 semanas. Se dividió a los participantes según la duración de dicho episodio, y así se conformaron 3 grupos de duración corta, intermedia y prolongada para los cuales la mediana del período depresivo fue de 5, 16 y 78 semanas, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos, excepto en relación con el puntaje inicial de la CGI-S, HAMD<sub>17</sub>, SSI<sub>26</sub> y SSI<sub>28</sub>. Para dichas determinaciones el grupo de duración prolongada presentó el puntaje más elevado, lo cual indica que se caracterizó por la presencia de síntomas más graves y de una mayor cantidad de síntomas somáticos.

La duloxetina fue efectiva para disminuir la gravedad de los síntomas depresivos, inclusive los dolorosos. Los cambios medios en comparación con el inicio del tratamiento y los índices de respuesta y remisión fueron significativamente superiores para los individuos tratados con la droga en comparación con los que recibieron placebo. Es decir, la duloxetina resultó significativamente más efectiva en comparación con el placebo para el tratamiento de los síntomas depresivos, incluidos aquellos dolorosos.

No se observaron diferencias de eficacia entre los pacientes que presentaban su primer episodio depresivo o un episodio subsiguiente. Sin embargo, la interacción entre el tratamiento y las características del episodio en relación con el SSI<sub>26</sub> y el SSI<sub>28</sub> sí fue significativa. El efecto observado en los pacientes que presentaban un episodio subsiguiente no se observó en aquellos que cursaban su primer episodio de TDM, quienes presentaron una respuesta superior a la administración de placebo. En cuanto a la respuesta o remisión, no se observaron interacciones significativas basadas en el tratamiento y las características del presente episodio.

No se observaron diferencias de eficacia según la duración del episodio depresivo. De acuerdo con el resultado de la escala CGI-S, se presentó una tendencia hacia una mejoría superior a medida que la duración del episodio depresivo disminuía. No obstante, las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. Asimismo, se observó una tendencia hacia una menor respuesta y un menor índice de remisión a medida que aumentaba la duración de los episodios depresivos. Una vez más, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

De acuerdo con los resultados del análisis de regresión, el efecto de la terapia fue significativo para todas las determinaciones efectuadas excepto para el SSI<sub>26</sub>, SSI<sub>28</sub> y SSI<sub>pain</sub>. Sin embargo, en todos los casos los coeficientes de regresión indicaron una mejoría superior para los pacientes tratados con duloxetina en comparación con la administración de placebo. Para todas las determinaciones se observó una relación inversa entre la duración del episodio actual y la mejoría. La interacción entre la duración del episodio depresivo y el grupo terapéutico no resultó significativa excepto para el SSI<sub>pain</sub>. La eficacia antidepressiva de la duloxetina se manifiesta con independencia de la duración del episodio depresivo.

La cantidad de pacientes del grupo tratado con duloxetina y del grupo de referencia que interrumpieron el tratamiento resultó similar. No obstante, el porcentaje de aquellos que recibieron la droga activa que interrumpieron la terapia debido a la presencia de efectos adversos fue significativamente superior. El efecto adverso más frecuentemente informado en general y como causa de interrupción del tratamiento con duloxetina fueron las náuseas. Además, el 15% de los pacientes tratados con la droga refirió cefaleas y el 14.6% de estos pacientes informó xerostomía. Para el grupo de referencia, dichos porcentajes fueron 16.9% y 6.3%, respectivamente. La incidencia de efectos adversos serios fue baja y similar en ambos grupos y no se observó asociación alguna con las características del presente episodio depresivo. La tolerabilidad del tratamiento con duloxetina fue similar entre los sujetos que experimentaban su primer episodio depresivo o un episodio subsiguiente y entre los pacientes con un episodio de duración breve, intermedia o prolongada. En cuanto a los índices de discontinuación o a los efectos adversos, no se observaron interacciones entre el tratamiento y las características del episodio significativas. En consecuencia, la duloxetina sería igualmente tolerada con independencia de los antecedentes de depresión o de la duración del episodio depresivo actual.

### Discusión

De acuerdo con los resultados del presente análisis, la eficacia y tolerabilidad general de la duloxetina es independiente de la presencia de episodios depresivos previos y de la duración del episodio actual. Lo mismo se halló para la mayoría de los parámetros de depresión y síntomas asociados evaluados. La depresión crónica tiene una carga psicosocial significativa y

superior en comparación con la asociada con las formas más agudas. Los pacientes con depresión crónica responderán a la administración de esquemas antidepresivos adecuados.

En cuanto a la relación entre los antecedentes de depresión y la respuesta al tratamiento antidepresivo existen algunas controversias. Por ejemplo, en algunos estudios se halló una respuesta similar sin importar la presencia o no de antecedentes de depresión. En cambio, en otros trabajos se observó una peor respuesta en los sujetos con episodios previos de depresión. Con respecto a la duración del episodio depresivo actual, en la mayoría de las investigaciones se sugirió que una duración mayor del episodio depresivo se asocia con una peor respuesta al tratamiento. Además, en el presente estudio se observó que la menor duración del episodio depresivo actual se asocia con una mejoría superior.

Según los resultados del análisis efectuado, el 34.8% de los pacientes que experimentaban su primer episodio depresivo había recibido tratamiento antidepresivo con anterioridad.

Las diferencias significativas observadas entre los pacientes que cursaban su primer episodio y los que presentaban un episodio subsiguiente en relación con la interacción entre las características del episodio depresivo y el tratamiento y el  $SSI_{26}$  y  $SSI_{28}$  podrían deberse a la respuesta superior al placebo observada en los individuos que cursan su primer episodio depresivo. Previamente se había informado que la mayor cronicidad de la depresión se asocia con una peor respuesta al placebo.

La tolerancia al tratamiento fue buena y sólo el 4.1% de los pacientes tratados con placebo y el 9.4% de los que recibieron duloxetina interrumpieron el estudio debido a la presencia de efectos adversos. Además, muy pocos individuos presentaron efectos adversos graves. No se hallaron diferencias de tolerancia entre los pacientes que padecían un primer episodio y los que presentaban un episodio subsiguiente. Del mismo modo, la tolerancia fue similar a pesar de las diferentes duraciones del episodio depresivo.

### Conclusión

La eficacia de la duloxetina fue similar entre los pacientes que cursaban el primer episodio depresivo o un episodio subsiguiente, sin importar su duración. La droga fue adecuadamente tolerada y ocasionó una mejoría significativa en comparación con el placebo. En consecuencia, se recomienda el empleo de duloxetina tanto en los pacientes que cursan su primer episodio depresivo como en los que presentan episodios subsiguientes, independientemente de su duración.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/dat052/07319059.htm](http://www.siiisalud.com/dato/dat052/07319059.htm)

## 8 - Duloxetina Comparada con Escitalopram y Placebo para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor: Inicio de Acción Antidepresiva, Estudio de no Inferioridad

Nierenberg A, Greist J, Wohlreich M y colaboradores

Massachusetts General Hospital, Boston; Healthcare Technology Systems, Madison; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[*Duloxetine versus Escitalopram and Placebo in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: Onset of Antidepressant Action, a Non-Inferiority Study*]

**Current Medical Research and Opinion** 23(2):401-416, Feb 2007

*El inicio de acción antidepresiva de la duloxetina es al menos tan rápido como el del escitalopram; ambas drogas producen una mejoría clínica significativamente superior en comparación con el placebo.*

En general, transcurren dos semanas desde el inicio del tratamiento antidepresivo hasta que los pacientes experimentan una mejoría clínicamente significativa. Este período de latencia se caracteriza por la persistencia de síntomas, deterioro funcional, con un riesgo asociado de suicidio y morbilidad y disminución de la calidad de vida y de la productividad laboral. Asimismo, el pensamiento de una falta de efectividad puede provocar la realización de modificaciones innecesarias del esquema terapéutico. El cumplimiento del tratamiento puede verse afectado ya que los pacientes no perciben mejorías, pero sí los efectos adversos que con frecuencia tienen lugar en esta etapa inicial. La administración de antidepresivos con un comienzo de acción más rápido puede disminuir las complicaciones mencionadas, aumentar el bienestar del paciente y resultar más costo-efectiva.

El objetivo del presente estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo fue cotejar la rapidez de inicio de acción antidepresiva entre la duloxetina, un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Se propuso que el inicio de acción de la duloxetina sería al menos tan rápido como el del escitalopram.

### Pacientes y métodos

El estudio se efectuó en 36 clínicas psiquiátricas de los EE.UU. Los participantes fueron divididos en forma aleatoria para recibir 60 mg/día de duloxetina, 10 mg/día de escitalopram o placebo, en una proporción 2:2:1. En el presente artículo sólo se describen las primeras 8 semanas de tratamiento agudo. No obstante, el estudio se extendió a doble ciego durante 6 meses más. No se permitió la disminución de la dosis y los sujetos que no toleraron el esquema administrado fueron excluidos.

Participaron pacientes ambulatorios de 18 años como mínimo que reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Para confirmar dicho diagnóstico se empleó la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Los pacientes incluidos debían tener un puntaje mayor o igual a 22 en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) y de al menos 4 en la escala *Clinical Global Impresión of Severity* (CGI-S). Ninguno de los participantes presentó resultados anormales clínicamente significativos en la evaluación física, los exámenes de laboratorio y electrocardiográficos.

El comienzo de la eficacia se correspondió con la disminución del 20% del puntaje de la subescala de Maier de la *Hamilton Depression Rating Scale* ( $HAMD_{17}$ ) en comparación con el inicio del estudio, la cual se debía mantener durante las visitas siguientes. Entre las determinaciones secundarias de eficacia se incluyó el puntaje total y el correspondiente a otras subescalas e ítem individuales de la  $HAMD_{17}$ . Asimismo, se tuvieron en cuenta

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

los índices de respuesta y de remisión y se aplicó la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAMA) y las escalas CGI-S y *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I). Por último, se aplicó la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).

La seguridad del tratamiento se evaluó en cada visita de acuerdo con los efectos adversos espontáneamente manifestados por los pacientes, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Asimismo, se efectuaron análisis hematológicos y de laboratorio y se aplicó el *Changes in Sexual Functioning Questionnaire Clinical Version* (CSFQ).

## Resultados

De los participantes, 273 recibieron duloxetina, 274 escitalopram y 137 fueron asignados a placebo. El 65.2% de los pacientes eran mujeres y el 77.6%, de raza blanca. La edad promedio de los individuos tratados con duloxetina (41.1 años) fue significativamente menor en comparación con los que recibieron escitalopram (43.3 años). No se hallaron diferencias significativas entre los grupos relacionadas con otras variables demográficas o con el perfil psiquiátrico inicial.

La administración de duloxetina se asoció con un inicio de eficacia al menos tan rápido como el correspondiente al escitalopram. Las probabilidades de reunir los criterios para el inicio de eficacia entre los pacientes que recibieron duloxetina, escitalopram y placebo fueron 42.6%, 35.2% o 21.5%, respectivamente. El porcentaje correspondiente al placebo fue significativamente menor en comparación con el de las drogas activas. Se observó que una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con duloxetina reunió los criterios de inicio de efecto en comparación con aquellos tratados con escitalopram. Al respecto, ambas drogas resultaron significativamente superiores al ser comparadas con el placebo. El tiempo transcurrido hasta el inicio de la acción fue significativamente inferior para los sujetos tratados con duloxetina en comparación con los dos grupos restantes. En cambio, la diferencia al respecto entre el escitalopram y el placebo no resultó significativa.

La mejoría estadísticamente significativa de los pacientes tratados con duloxetina o escitalopram en comparación con los que recibieron placebo se observó luego de una semana de tratamiento. Además, ambas drogas produjeron una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo a los 3 días de tratamiento. Se llevó a cabo un análisis *post hoc* para evaluar el tiempo transcurrido hasta la aparición de una mejoría clínicamente significativa entre los participantes que respondieron bien al tratamiento.

De acuerdo con los resultados, entre los sujetos que presentaron una remisión sostenida al final del estudio, el porcentaje de pacientes tratados con duloxetina que reunió los criterios para el inicio de acción luego de 2 semanas de tratamiento fue estadísticamente superior en comparación con los que recibieron escitalopram. Esta mejoría fue continua a lo largo de las 8 semanas de tratamiento agudo. Entre los pacientes que finalmente alcanzarían la remisión sostenida, el 74% de los tratados con duloxetina y el 58% de los que recibieron escitalopram reunieron los criterios de inicio de acción a las 2 semanas de tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la cantidad de pacientes que alcanzaron la remisión sostenida luego de 8 semanas.

Con respecto a las determinaciones adicionales de eficacia efectuadas a las 8 semanas de tratamiento, tanto la duloxetina como el escitalopram fueron antidepresivos significativamente superiores en comparación con el placebo. No se hallaron diferencias significativas en relación con la probabilidad de respuesta al tratamiento o remisión entre los 3 grupos de pacientes a la semana 8 de estudio. Según los resultados del análisis de la última observación llevada a cabo (LOCF), el índice de respuesta a las 8 semanas fue significativamente superior para la duloxetina en comparación con el placebo. En cambio, no se hallaron diferencias significativas al respecto entre el escitalopram y el último. En cuanto al índice de remisión, no se obtuvieron resultados significativamente diferentes entre los 3 grupos.

En total, 6 pacientes presentaron efectos adversos serios, sin diferencias entre los grupos tratados con duloxetina o escitalopram. El índice de abandono del estudio en general y debido a la presencia de efectos adversos fue similar en los 3 grupos. No obstante, los pacientes que recibieron duloxetina interrumpieron el tratamiento durante las primeras visitas, en tanto que aquellos tratados con escitalopram lo abandonaron uniformemente a lo largo del estudio. Los efectos adversos individuales que provocaron la interrupción de la terapia en cualquiera de los grupos fueron náuseas, ansiedad y disfunción eréctil. Las primeras resultaron significativamente más frecuentes entre los pacientes tratados con duloxetina. No se observaron diferencias significativas adicionales entre los grupos en cuanto a la interrupción del tratamiento debido a la presencia de un efecto adverso específico. Asimismo, la incidencia general de individuos que experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con la terapia no difirió significativamente entre los grupos.

Los cambios en la tensión arterial sistólica observados al final del estudio en comparación con el inicio fueron 1.3, -0.8 y -0.9 mm Hg para la duloxetina, el escitalopram y el placebo, respectivamente. En cuanto a la tensión arterial diastólica, dichos cambios fueron 0.7, -0.9 y 0.3 mm Hg, en el mismo orden. Con respecto a la frecuencia cardíaca, las variaciones respectivas resultaron 1.1, -0.8 y 0.6 latidos por minuto. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación con la incidencia de anomalías en los signos vitales.

La disminución media del peso corporal en los pacientes tratados con duloxetina fue significativamente superior en comparación con los dos grupos restantes. Sólo dos sujetos tratados con escitalopram presentaron un aumento significativo de los niveles de enzimas hepáticas. En general, una mayor proporción de hombres tratados con duloxetina informaron cambios positivos o nulos en el funcionamiento sexual en comparación con aquellos tratados con escitalopram. En cuanto a las mujeres, no se observaron diferencias al respecto entre los grupos.

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la duloxetina se asoció con un inicio de acción antidepresiva al menos tan rápido como el observado con el escitalopram. Asimismo, la diferencia de probabilidad de reunir los criterios de inicio de eficacia luego de 2 semanas fue un 7.4% mayor para la duloxetina. Esta ventaja de la duloxetina en comparación con el escitalopram resultó ser estadísticamente significativa. En tanto que la eficacia general de ambas drogas no sería diferente, para aquellos pacientes que alcanzaron una remisión sostenida la duloxetina tendría un inicio de eficacia antidepresiva más rápido en comparación con el escitalopram.

En un análisis en el cual se reunieron los datos provenientes de 8 estudios de comparación del inicio de acción del escitalopram frente a otros ISRS y a la venlafaxina se concluyó que el primero presentaba un inicio de acción más rápido. Asimismo, el escitalopram se asoció con una mejoría superior de acuerdo con el puntaje de la MADRS. Sin embargo, la superioridad de dicha droga fue significativa sólo al compararla con el resto de los ISRS y no con la venlafaxina. En dicho análisis no se hallaron diferencias de mejoría entre el escitalopram y las demás drogas a la semana de tratamiento. En el presente estudio, el porcentaje de pacientes tratados con escitalopram o duloxetina que reunieron los criterios de inicio de acción antidepresiva a la semana de terapia no difirió significativamente. No obstante, ambas drogas resultaron significativamente superiores en comparación con el placebo a pesar de la gravedad inicial de la depresión. Según informan los autores, el diseño prospectivo debe preferirse al análisis de datos provenientes de diferentes estudios ya que permite obtener resultados más fehacientes.

La superioridad de la duloxetina y el escitalopram en comparación con el placebo a las 8 semanas de tratamiento observada en el presente estudio se verificó para la subescala de Maier de la HAMD<sub>17</sub>. No obstante, no se comprobó al tener en cuenta la respuesta y la remisión. De todos modos, los resultados

del análisis de la LOCF en relación con los índices de remisión reflejaron una diferencia a favor de la duloxetina que coincide con lo informado en estudios previos de comparación entre la venlafaxina y los ISRS.

Si bien los pacientes tratados con duloxetina informaron una cantidad significativamente mayor de efectos adversos, no se observaron diferencias en cuanto al índice de abandono debido a éstos entre los 3 grupos. Además, los pacientes que recibieron duloxetina que interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos lo hicieron durante las primeras visitas. Esto sugiere una tolerabilidad inicial inadecuada ante la administración de 60 mg/día de la droga en comparación con 10 mg/día de escitalopram. En otros estudios se informó que el inicio del tratamiento con 30 mg de duloxetina y el aumento posterior de la dosis mejora la tolerancia. Sin embargo, la eficacia inicial sería mejor al administrar 60 mg. Recientemente se informó que la administración de duloxetina junto con los alimentos mejora la tolerabilidad.

### Conclusión

Tanto la duloxetina como el escitalopram produjeron una mejoría significativamente superior en comparación con el placebo durante las 8 semanas de tratamiento. Los resultados del análisis de la LOCF en relación con los índices de remisión reflejaron una diferencia a favor de la duloxetina. Por último, el inicio de acción antidepressiva de la duloxetina fue al menos tan rápido como el observado para el escitalopram.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07319060.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07319060.htm)

## 9 - Continuidad del Tratamiento: Comparación entre los Pacientes Esquizofrénicos que Iniciaron la Terapia con Antipsicóticos Atípicos

Ren X, Qian S, Kazis L y colaboradores

Center for the Assessment of Pharmaceutical Practices, Boston University School of Public Health, Boston; Center for Health Quality, Outcomes, and Economic Research, Veterans Affairs Medical Center, Bedford, EE.UU.

[Treatment Persistence: A Comparison among Patients with Schizophrenia who were Initiated on Atypical Antipsychotic Agents]

*Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 31(1):57-65, Feb 2006

*La olanzapina parece ser mejor tolerada que la risperidona entre los pacientes esquizofrénicos, lo cual se ve reflejado en la mayor continuidad del tratamiento.*

Cerca del 1.1% de la población adulta de los EE.UU. presenta esquizofrenia. El inicio de la enfermedad generalmente se observa en adultos jóvenes, con lo cual el trastorno constituye una de las causas principales de discapacidad y contribuye de manera importante a la utilización de los servicios médicos generales y de salud mental. Los pacientes presentan un deterioro funcional significativo en el área laboral, escolar e interpersonal y en su cuidado personal. Si bien es posible retornar al funcionamiento premórbido, los episodios agudos a repetición aumentan el deterioro residual.

De acuerdo con lo informado en diversos estudios, los antipsicóticos son efectivos para disminuir la sintomatología de los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, la continuidad del tratamiento es sustancial para aumentar la probabilidad del control sintomático. Se define como continuidad del tratamiento a la cantidad de días en los cuales está disponible la medicación en un período de tiempo especificado. La falta de continuidad del tratamiento antipsicótico es habitual. Según lo hallado en un estudio efectuado en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia

pertenecientes a la *Veterans Health Administration*, el 50% de los pacientes a los cuales se otorga el alta hospitalaria interrumpen la terapia.

Ya se había observado que la continuidad del tratamiento con antipsicóticos atípicos es superior en comparación con la administración de antipsicóticos típicos. Asimismo, los pacientes tratados con olanzapina cumplirían el esquema terapéutico durante un período más prolongado en comparación con aquellos bajo terapia con quetiapina o risperidona.

La falta de continuidad del tratamiento tiene consecuencias desfavorables en términos de funcionamiento físico y mental, utilización de servicios de salud y costos de atención. En consecuencia, es necesario comparar dicha continuidad utilizando diferentes antipsicóticos y evaluar los factores que influyen sobre ella.

Este estudio comparó la continuidad del tratamiento con risperidona con la del régimen terapéutico con olanzapina y analizó la medida en la cual dicha continuidad se relacionó con las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

### Pacientes y métodos

Para efectuar el presente estudio se identificaron pacientes que iniciaron olanzapina o risperidona en algún momento durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de octubre de 1998 y el 30 de septiembre de 1999, con la condición de no haber recibido ningún antipsicótico los 6 meses previos a la iniciación. Se utilizó la información incluida en una base de datos relacionada con la prescripción de drogas a sujetos esquizofrénicos pertenecientes a la *Veterans Health Administration*. Los individuos incluidos padecían esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, no especificada, residual, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo de acuerdo con los criterios incluidos en la Clasificación Internacional de las Enfermedades versión 9 (CIE-9-CM).

Los patrones de cambio de tratamiento se evaluaron mediante la comparación de los pacientes que continuaron el régimen terapéutico inicial como monoterapia durante al menos 30 o 60 días hasta cambiar de droga (olanzapina por risperidona o viceversa). No se tuvieron en cuenta los motivos del cambio. La continuidad se definió como la duración promedio de la monoterapia con olanzapina o risperidona hasta que se produjera un lapso mayor de 14 días de abandono del tratamiento. Luego se calculó el *hazard ratio* (HR) entre los pacientes que iniciaron la terapia con olanzapina y risperidona en términos de continuidad durante 1 año desde el comienzo del tratamiento. Asimismo, se determinó la influencia de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sobre la interrupción de la terapia.

### Resultados

En cuanto a las diferencias sociodemográficas entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con olanzapina o risperidona, fue más probable que los sujetos hispanos recibieran la primera droga, en tanto que los afroamericanos fueron tratados preferentemente con la segunda. Los pacientes que iniciaron el tratamiento con risperidona presentaban más comorbilidades y hospitalizaciones no psiquiátricas en comparación con los que comenzaron con olanzapina. En cambio, en este último grupo se observó una mayor tendencia hacia la utilización de estabilizadores del estado de ánimo y de una cantidad superior de psicofármacos. Si bien la diferencia entre la proporción de pacientes con al menos una internación psiquiátrica no era estadísticamente significativa entre quienes iniciaron con risperidona comparados con los que comenzaron con olanzapina, estos últimos tuvieron hospitalizaciones psiquiátricas más prolongadas (6.33 vs. 5.76;  $p < 0.001$ ).

Entre los sujetos que continuaron la monoterapia durante al menos 30 días, el 7.8% cambió la olanzapina por risperidona y 10.6% pasó de risperidona a olanzapina. Del mismo modo, entre los individuos que continuaron la monoterapia durante 60 días, los porcentajes fueron 2.4% y 4.1%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Entre los pacientes esquizofrénicos diabéticos el cambio más frecuente fue olanzapina por risperidona mientras que entre aquellos que utilizaban ansiolíticos el cambio más frecuente fue el opuesto.

En comparación con los pacientes que iniciaron el tratamiento con risperidona, aquellos que lo hicieron con olanzapina lo continuaron durante un período más prolongado (206 vs. 225 días, respectivamente;  $p < 0.001$ ). De acuerdo con el análisis efectuado, los sujetos tratados con olanzapina presentaron un riesgo de discontinuación 14% más bajo en comparación con el grupo restante. No se observaron modificaciones de los resultados luego de incluir las características sociodemográficas de los participantes en el análisis. Entre los pacientes menores de 65 años, los de 50 a 64 presentaron un riesgo de discontinuación 9% más bajo en comparación con los sujetos más jóvenes.

El análisis con ajuste estadístico para las características clínicas y demográficas reveló que el inicio del tratamiento con olanzapina disminuyó el riesgo de interrupción un 12%. Es decir, el índice de continuidad fue superior para la olanzapina en comparación con la risperidona. Luego de incluir las características clínicas de los pacientes en el análisis, el efecto de la edad resultó no significativo. Sin embargo, los sujetos de origen hispano presentaron un riesgo de discontinuación menor en comparación con los pacientes de raza blanca. Asimismo, los individuos con bajos ingresos tuvieron un riesgo elevado de interrupción. Por último, el uso previo de anticolinérgicos se asoció con un riesgo 31% más elevado de discontinuación.

### Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, los pacientes que inician el tratamiento antipsicótico con olanzapina continúan dicha monoterapia durante un lapso más prolongado en comparación con aquellos que lo hacen con risperidona. Existen dos explicaciones posibles para este hallazgo. En primer lugar, la olanzapina sería mejor tolerada y se asociaría con una mayor probabilidad de control sintomático. En segundo término, la diferencia de continuidad del tratamiento estaría relacionada con el patrón de inicio del régimen terapéutico.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con risperidona presentaban más comorbilidades médicas y hospitalizaciones no psiquiátricas. En cambio, aquellos que lo hicieron con olanzapina tenían antecedentes de uso de estabilizadores del estado de ánimo, de empleo de una cantidad mayor de psicofármacos y de hospitalizaciones psiquiátricas más prolongadas. Es posible que los profesionales prefieran prescribir olanzapina a pacientes que presentan mayores complicaciones y condiciones mentales más serias, los cuales pueden requerir períodos de tratamiento más largos para el control de los síntomas de la esquizofrenia. Por otro lado, es posible que prefieran prescribir dicha droga a los individuos con un peor estado de salud, el cual se asocia con un deterioro funcional y, en última instancia, con una peor adhesión y continuidad de la terapia.

La diferencia de continuidad del tratamiento fue estadísticamente significativa a pesar de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. Se efectuó un análisis adicional en el cual se tuvo en cuenta la presencia de condiciones comórbidas, el uso previo de psicotrópicos y de servicios de salud. Como resultado se observó que los pacientes que iniciaron el tratamiento con olanzapina tuvieron una disminución del riesgo de discontinuación cercana al 14% en comparación con los que lo hicieron con risperidona.

Los resultados del presente estudio observacional tienen consecuencias importantes para la atención de los pacientes esquizofrénicos. En primer lugar, los profesionales deben prestar atención a las circunstancias de prescripción de olanzapina o risperidona. Para los sujetos con antecedentes de trastornos mentales que son más difíciles de tratar es preferible administrar olanzapina. En cambio, para aquellos con antecedentes de comorbilidades médicas crónicas más graves debe preferirse la risperidona. Son necesarios estudios adicionales al respecto en los cuales se efectúe un análisis más exhaustivo acerca de las ventajas y desventajas asociadas con la risperidona, olanzapina y otros antipsicóticos.

### Conclusión

La olanzapina parece ser mejor tolerada que la risperidona entre los pacientes esquizofrénicos, lo cual se ve reflejado en la mayor continuidad del tratamiento.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/dat052/07319065.htm](http://www.sicssalud.com/dato/dat052/07319065.htm)

## 10 - Efectos del Tratamiento a Largo Plazo con Atomoxetina para los Niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

*Kratochvil C, Wilens T, Gelowitz D y colaboradores*

University of Nebraska Medical Center, Omaha; Massachusetts General Hospital, Boston; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

*[Effects of Long-Term Atomoxetine Treatment for Young Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder]*

*Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45(8):919-927, Ago 2006

*La administración de atomoxetina a largo plazo a los niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad es generalmente bien tolerada y efectiva.*

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se observa en el 3% al 7% de los niños en edad escolar. La incidencia es 2 a 3 veces superior entre los varones en comparación con las mujeres. Para hacer el diagnóstico siguiendo los criterios actuales de la *American Psychiatric Association* es necesario que el inicio de los síntomas sea anterior a los 7 años. Debido a que el trastorno puede continuar en la adultez, es probable que el tratamiento deba administrarse durante décadas. No obstante, los datos acerca de la farmacoterapia a largo plazo de los niños con TDAH son escasos.

Previamente a la aparición de novedades terapéuticas, los síntomas del trastorno eran tratados con psicoestimulantes como el metilfenidato. En noviembre de 2002 la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. aprobó el uso de la atomoxetina, un agente no estimulante, para el tratamiento de los niños y adultos con TDAH. La atomoxetina es un inhibidor del transportador presináptico de noradrenalina con afinidad mínima por los receptores noradrenérgicos o por los receptores o transportadores de otros neurotransmisores. Su seguridad y eficacia fueron comprobadas en múltiples estudios clínicos que están siendo complementados con otros longitudinales actualmente en curso.

En este artículo se informan los resultados de un estudio de 2 años de duración acerca de la efectividad y tolerabilidad del tratamiento con atomoxetina en pacientes de 6 a 7 años con TDAH. Los autores se propusieron determinar si la atomoxetina sería efectiva y adecuadamente tolerada en este grupo de pacientes.

### Pacientes y métodos

Participaron niños de ambos sexos de 6 a 7 años al momento de su incorporación al estudio que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El diagnóstico se confirmó mediante la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version*. Se incluyeron pacientes con cualquier subtipo de TDAH, independientemente de que presentaran comorbilidad con trastornos de ansiedad, depresión, trastornos de la conducta y trastorno oposicionista desafiante.

El presente metanálisis se efectuó utilizando los datos de 13 ensayos clínicos, 7 de ellos a doble ciego y controlados con placebo y 6 estudios abiertos. La dosis máxima de atomoxetina osciló para los 13 estudios considerados entre 1.5 y 2 mg/kg/día.

Este rango de dosis se halló por encima del actualmente aprobado en los Estados Unidos, debido a que algunos de los estudios se realizaron previamente a la determinación de esa dosis final establecida en el prospecto. La determinación principal de efectividad fue el resultado de la *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version, Investigator administered and scored* (ADHDRS-IV-Parent:Inv). Se tuvo en cuenta el puntaje total y el de las subescalas de inatención y de hiperactividad e impulsividad. Las determinaciones secundarias se efectuaron mediante la *Conners Parent Rating Scale-Revised* (CPRS) y la *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S).

## Resultados

Inicialmente se incluyeron 272 pacientes, de los cuales 97 completaron al menos 2 años de tratamiento. La mayoría tenía 7 años, era de sexo masculino, presentaba el fenotipo metabolizador rápido del citocromo P450 2D6 y había recibido tratamiento estimulante con anterioridad. La gravedad promedio inicial fue 3.2 desvíos estándar (DE) superior en comparación con la norma para sexo y edad. La mayoría de los niños incluidos en el estudio poseía diagnóstico del subtipo combinado de TDAH (78.3%). La entidad comórbida observada con mayor frecuencia fue el trastorno oposicionista desafiante, lo cual coincide con lo informado en estudios previos.

En lo que respecta a la efectividad del tratamiento, se observó una disminución de la gravedad sintomática al final del estudio hasta llegar a 1.3 DE por encima de la norma. Esta mejoría también se verificó al analizar los resultados de las subescalas de la ADHDRS-IV-Parent:Inv, de la escala CGI-S y de la CPRS. La mejoría sintomática se observó desde el primer mes de tratamiento, continuó en ascenso hasta los 12 meses y se mantuvo estable hasta los 24 meses. De acuerdo con los resultados del análisis de la última observación llevada a cabo (LOCF), a los 2 años el 92.8% de los 97 niños que continuaron el estudio presentó una reducción de al menos un 25% en el puntaje de la ADHDRS-IV-Parent:Inv en comparación con lo observado al inicio del estudio.

La dosis media final de atomoxetina fue de  $1.47 \pm 0.37$  mg/kg/día. De los 272 participantes inicialmente incluidos, el 84.6% completó los 3 primeros meses de tratamiento. El motivo principal de interrupción de la terapia durante los 2 años de estudio fue la falta de efectividad. La mayoría de los abandonos se observaron durante los primeros 6 meses de tratamiento. La tolerabilidad general fue adecuada y sólo el 4% de los participantes abandonó el tratamiento debido a un efecto adverso.

Los efectos adversos observados fueron, en orden decreciente de frecuencia, cefaleas, tos, rinofaringitis, infección respiratoria alta, constipación y diarrea, entre otros. También se presentaron casos de irritabilidad, somnolencia, fatiga, insomnio y agresividad. En cuanto a los efectos adversos cardiovasculares se detectó un aumento significativo de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial diastólica y sistólica que en el caso de la tensión arterial coincidió con lo esperado para la edad de los pacientes. Como era de esperar para este grupo de pacientes, se observaron aumentos estadísticamente significativos de la talla y del peso. Para el grupo en general se halló una disminución de los percentilos de peso y talla inferior en comparación con la detectada en el subgrupo de pacientes que continuó el estudio durante 2 años. Las diferencias más significativas en comparación con los valores esperados se observaron entre los pacientes inicialmente más robustos. En las valoraciones electrocardiográficas no se observaron cambios estadísticamente significativos del intervalo QT corregido. Sin embargo, el intervalo PR se acortó significativamente. Por último, no se detectaron cambios clínicamente significativos de los parámetros de laboratorio.

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente metanálisis, la atomoxetina resultó efectiva para el tratamiento a largo plazo de los niños con TDAH. Se observó una mejoría significativa en el valor global de la ADHDRS-IV Parent:Inv, una reducción en los ítem de hiperactividad/impulsividad así como en todos los

valores de la CPRS. Los análisis estadísticos de estudios previos indican que la eficacia del tratamiento con atomoxetina continúa aumentando entre las 6 a 8 semanas, a diferencia de los estimulantes, que parecieran alcanzar su acmé cerca de la semana 4. Para el grupo de pacientes evaluados en este estudio la mejoría sintomática más marcada se alcanzó cerca del mes 3, con continuación de esa eficacia por los 24 meses evaluados. El tratamiento a largo plazo se asoció con la aparición de efectos adversos similares a los informados con anterioridad. Sólo el 4% de los participantes interrumpió el tratamiento debido a los efectos adversos, principalmente durante los primeros 6 meses.

Tal como se había comunicado en estudios de largo plazo se observaron aumentos estadísticamente significativos del peso y la talla; aunque fueron inferiores en comparación con los esperados de acuerdo con los percentilos de el peso y la estatura iniciales de los pacientes. Esto indica cierta disminución del índice de crecimiento. No obstante, no queda claro si éste es un efecto a corto plazo directamente relacionado con la disminución del apetito o un efecto directo sobre el metabolismo. Luego de 18 meses de tratamiento se observó una normalización aparente del índice de crecimiento. Esta disminución reversible y a corto plazo del crecimiento coincide con la informada en el prospecto de la droga y con lo observado en pacientes tratados con metilfenidato o dextroanfetamina. De acuerdo con los hallazgos de este estudio, la disminución del índice de crecimiento fue superior en los niños inicialmente más robustos, lo cual coincide con los resultados de otro análisis. Asimismo, se informó la presencia de un fenómeno similar asociado con el tratamiento psicoestimulante.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio confirman y amplían los hallazgos de estudios previos. La administración de atomoxetina a largo plazo a los niños con TDAH es generalmente bien tolerada y efectiva.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07319066.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07319066.htm)



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