

## 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 SICC 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.

### 2 - Efecto de los Síntomas Comórbidos del Trastorno Oposicionista Desafiante sobre la Respuesta a la Atomoxetina en Niños con TDAH: Metanálisis de Datos de Estudios Clínicos Controlados

Biederman J, Spencer T, Witte M y colaboradores

Harvard Medical School, Boston; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Effect of Comorbid Symptoms of Oppositional Defiant Disorder on Responses to Atomoxetine in Children with ADHD: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trial Data]

**Psychopharmacology** 190(1):31-41, Ene 2007

*La atomoxetina disminuye significativamente la gravedad sintomática de los niños con TDAH en presencia o no de comorbilidad con TOD.*

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del sistema nervioso central que comienza en la infancia y se observa en el 3% a 7% de los niños en edad escolar. Los pacientes presentan problemas conductuales, escolares y de funcionamiento social. Las comorbilidades psiquiátricas frecuentemente observadas dificultan el tratamiento farmacológico.

El trastorno oposicionista desafiante (TOD) es la entidad comórbida más frecuente y se observa en el 30% a 60% de los sujetos con TDAH. Estos pacientes presentan un cuadro más grave y un peor pronóstico. Asimismo, la mayor gravedad al menos en la dimensión de hiperactividad e impulsividad del TDAH puede predecir la aparición posterior de síntomas de oposicionismo. Se propuso la existencia de una asociación genética entre ambas entidades ya que la variación genética de los receptores dopaminérgicos y androgénicos desempeñaría un papel en su expresión. Se informó que los grupos sintomáticos caracterizados por desatención, hiperactividad e impulsividad y oposicionismo serían más dependientes que lo que puede ocurrir por sólo azar.

Existen pocos estudios clínicos sobre el tratamiento de los niños con TDAH y TOD comórbido. En el *Multicenter Treatment Study of Children with ADHD* se halló que la presencia de TOD no afecta la respuesta al tratamiento estimulante. Además, los síntomas del TOD mejorarían en mayor medida con el tratamiento farmacológico que con la terapia cognitivo conductual. El presente estudio fue llevado a cabo con el objetivo de evaluar las siguientes hipótesis: 1) que el tratamiento con atomoxetina mejora los síntomas de TDAH en niños con TOD comórbido o sin él, 2) que se necesitan dosis diarias más elevadas de dicha droga para tratar a los niños con TDAH y TOD comórbido y 3) que el tratamiento con atomoxetina mejora los síntomas de TOD en niños con TDAH y TOD comórbido.

#### Pacientes y métodos

En el presente metanálisis se incluyeron los datos obtenidos en 3 estudios a doble ciego controlados con placebo efectuados en Canadá y EE.UU. Los participantes fueron niños y adolescentes de 6 a 16 años que reunían los criterios diagnósticos de TDAH. El diagnóstico fue confirmado mediante la evaluación clínica y el módulo conductual de la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Versions*. Los antecedentes

psiquiátricos se evaluaron mediante la historia clínica y la *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Versions* (K-SADS-PL). Los participantes debían tener un cociente intelectual mayor o igual a 80, el cual se evaluó mediante la *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC).

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir hasta 1.8 mg/kg/día de atomoxetina o placebo durante 6 a 8 semanas. La determinación principal de eficacia fue el resultado de la *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS). También se aplicó la *Conner's Parent Rating Scale* (CPRS). Para evaluar el funcionamiento social y familiar se empleó el *Child Health Questionnaire* (CHQ), que permite estimar el bienestar físico y psicosocial. Por último, se aplicó la escala *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S).

#### Resultados

El 30.9% de los 512 niños y adolescentes participantes presentaba TOD. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin TOD respecto de la edad, el sexo o el grupo al cual habían sido asignados. No obstante, se hallaron diferencias significativas en cuanto al subtipo de TDAH ya que los pacientes con TOD comórbido presentaban más frecuentemente el subtipo combinado y menos a menudo el subtipo desatento. La comorbilidad más prevalente entre los sujetos con TOD fue el trastorno disocial. Los pacientes con TOD comórbido presentaron un TDAH inicialmente más grave, con puntajes superiores en las escalas ADHD-RS, CPRS y CHQ. Es decir, la presencia de un TOD se asoció con una peor calidad de vida y un mayor deterioro funcional.

El tratamiento con atomoxetina disminuyó significativamente los síntomas de TDAH en comparación con el placebo tanto en los pacientes con TOD como en los que no presentaban el trastorno comórbido. Esto se vio reflejado en los resultados de la ADHD-RS, CGI-S y CPRS. La magnitud de la mejoría no fue significativamente diferente según la presencia o ausencia de TOD. Es decir, los efectos del tratamiento fueron positivos para los pacientes con TOD comórbido o sin él.

La administración de atomoxetina a los pacientes con TDAH provocó una disminución del puntaje de la subescala de oposicionismo de la CPRS pero no se observaron diferencias significativas entre los sujetos con TOD o sin él. Sin embargo, la disminución del puntaje de la subescala mencionada fue 3 veces superior entre los pacientes con TOD, lo cual sugiere que los síntomas de dicho trastorno respondieron a la administración de atomoxetina. La disminución de los síntomas de TOD se relacionó con la magnitud de la respuesta de los síntomas de TDAH.

La mejoría de los síntomas de TDAH y oposicionismo en los pacientes con TOD comórbido o sin el trastorno se asoció con una mejoría del funcionamiento. Esto se vio reflejado en los resultados del CHQ. Los puntajes correspondientes a los niños con TOD comórbido indicaron un deterioro mayor tanto al inicio como al final del estudio. Ninguna de las subescalas del CHQ indicó diferencias significativas entre los grupos al comparar la respuesta terapéutica de los sujetos con TOD con la de aquellos sin TOD.

Las dosis diarias de atomoxetina administradas no fueron significativamente diferentes entre los sujetos con TOD y aquellos sin el trastorno comórbido. Entre los niños sin TOD no se observó una relación dosis-respuesta para ninguna de las determinaciones de eficacia empleadas. En cambio, en el grupo de pacientes con TOD comórbido se halló una relación dosis-respuesta especialmente asociada con el puntaje total de la ADHD-RS y con el puntaje correspondiente a los síntomas de hiperactividad e impulsividad. Esta tendencia sugiere una

mejoría de la respuesta terapéutica al aumentar la dosis y luego una estabilización. Respecto de la CGI-S y el CHQ, la tendencia observada fue similar aunque no alcanzó importancia estadística, probablemente debido a la escasa cantidad de pacientes. Estos resultados coinciden con lo informado en estudios previos.

### Discusión

De acuerdo con los resultados del presente metanálisis, la atomoxetina disminuye significativamente la gravedad sintomática de los niños con TDAH en presencia o no de comorbilidad con TOD. Los efectos de la droga sobre los síntomas del TOD serían indirectos y se relacionarían con la disminución de la gravedad de los síntomas del TDAH. Los resultados coinciden con lo informado en trabajos previos. Son necesarios estudios adicionales para evaluar si la administración de 2 dosis diarias de atomoxetina provoca una mejoría de los síntomas de oposicionismo al impedir la disminución de los niveles de la droga durante las últimas horas del día.

En coincidencia, en el *Multimodal Treatment Study of ADHD* se halló que el tratamiento con psicoestimulantes mejora los síntomas de TDAH y oposicionismo sin modificaciones de la respuesta al tratamiento ante la presencia de TOD comórbido. En un estudio anterior se halló que el metilfenidato disminuye la gravedad de los síntomas de desatención, hiperactividad e impulsividad, agresión y conductuales. También se informaron resultados positivos al combinar metilfenidato con clonidina.

Al igual que lo informado en estudios previos, casi un tercio de los sujetos con TDAH incluidos en el presente análisis presentaba síntomas de TOD. La gravedad inicial de los síntomas de estos pacientes fue superior en comparación con la de aquellos sin comorbilidades. Esto se observó tanto en los síntomas de oposicionismo como en los de TDAH y en la calidad de vida. Es decir, los pacientes con TDAH y síntomas comórbidos de oposicionismo presentan un TDAH de mayor gravedad y una disfunción social más importante en comparación con aquellos sin comorbilidades.

Los hallazgos de este y otros estudios permiten señalar que una gran proporción de la mejoría de los síntomas de oposicionismo provocada por la atomoxetina, la pemolina, los psicoestimulantes o los agentes tricíclicos estaría mediada por la mejoría de los síntomas de TDAH. No obstante, en otros trabajos se sugirió que la mejoría de los síntomas de oposicionismo fue independiente de los cambios observados en los síntomas de TDAH. Además, el contexto también afectaría la respuesta al tratamiento. En un estudio se halló que en un ambiente escolar tradicional, el metilfenidato mejora los síntomas de impulsividad e hiperactividad sin afectar los de oposicionismo. En cambio, en un ambiente más enriquecido bajo un programa estructurado de actividades terapéuticas, educativas y recreativas, el tratamiento con metilfenidato produjo una mejoría de los síntomas de oposicionismo y de hiperactividad e impulsividad. Aún no queda claro en qué medida los factores psicosociales influyen sobre la diferencia mencionada. Sin embargo, los hallazgos reflejan una respuesta al tratamiento independiente para cada tipo de síntoma.

Los resultados del presente estudio indican que la comorbilidad con el TOD tiene un efecto mínimo o nulo sobre la respuesta de los niños y adolescentes con TDAH a la administración de atomoxetina. Mientras que los síntomas de TDAH mejorarían con la administración de atomoxetina, los síntomas de oposicionismo no responderían a dicho tratamiento de manera independiente a la mejora del TDAH. Dado que los cambios observados respecto de los síntomas de TDAH y oposicionismo se correlacionaron significativamente, es posible que la atomoxetina tenga un efecto indirecto sobre los síntomas de oposicionismo relacionado con la disminución de la gravedad de los síntomas del TDAH.

### 3 - Disociación de los Componentes Afectivo y Cognitivo de la Teoría de la Mente en la Esquizofrenia

Shamay-Tsoory S, Shur S, Levkovitz Y y colaboradores

Department of Psychology and Brain Behavior Center, University of Haifa, Haifa, Israel

[*Dissociation of Cognitive from Affective Components of Theory of Mind in Schizophrenia*]

*Psychiatry Research* 149(1-3):11-23, Ene 2007

---

*La teoría de la mente es importante para el funcionamiento social adecuado. Su desarrollo se relaciona con las regiones prefrontal medial y orbitofrontal y, en consecuencia, se encuentra afectado en los pacientes esquizofrénicos.*

---

Los pacientes esquizofrénicos presentan trastornos de la cognición que se asocian con su funcionamiento y comportamiento social. Se sugirió que el empleo de parámetros específicos de evaluación de la cognición social puede explicar mejor la incompetencia social en comparación con la evaluación cognitiva más general. Recientemente se demostró que cerca de un tercio de la varianza de las anomalías conductuales sociales de los pacientes esquizofrénicos pueden explicarse mediante la teoría de la mente y no por los trastornos de la capacidad de reconocimiento de las emociones. En coincidencia, los pacientes esquizofrénicos presentan trastornos del desempeño social y de la percepción de las emociones. A pesar de la descripción frecuente de trastornos del desempeño social en los pacientes esquizofrénicos, los datos acerca de los correlatos neurocognitivos y emocionales de dichos déficit son heterogéneos.

Existen bases neuroanatómicas comparables entre las disfunciones cognitivas sociales y los síntomas de los pacientes esquizofrénicos. La disfunción social se relaciona con el daño prefrontal. Asimismo, el daño de la corteza orbitofrontal/ventromedial se relaciona con desinhibición e interpretación errónea de las situaciones sociales. Es decir, existiría un circuito neural único del cual participa el área prefrontal que subyacería a la cognición social. Las disfunciones prefrontales que presentan los pacientes esquizofrénicos fueron informadas ampliamente y la hipofrontalidad, principalmente dorsolateral, es una de las principales características de la enfermedad. Dicha hipofrontalidad se relacionaría con una disminución de la actividad dopaminérgica y con la aparición de síntomas negativos y sería el correlato neural de los diferentes subsíndromes esquizofrénicos.

Los pacientes esquizofrénicos también presentan déficit en la región prefrontal ventral y orbitaria. En estudios de neuroimágenes efectuados en sujetos con esquizofrenia se hallaron sistemáticamente alteraciones anatómicas prefrontales que incluyen la corteza medial y orbitofrontal. También se observó hipoactividad de la corteza prefrontal derecha medial durante la realización de tareas cognitivas.

La teoría de la mente se define como la capacidad de deducir el estado mental de otro sujeto respecto de sus conocimientos, necesidades e intenciones. La teoría de la mente es importante para el funcionamiento social adecuado. Su desarrollo se relaciona con las regiones prefrontal medial y orbitofrontal y, en consecuencia, se encuentra afectado en los pacientes esquizofrénicos. Se informó que el desempeño de los individuos esquizofrénicos respecto de la teoría de la mente es comparable al observado en los pacientes con síndrome de Asperger y autismo. El déficit de la teoría de la mente en la esquizofrenia sería una característica específica más que un indicador de deterioro cognitivo general. A pesar de que hay coincidencia en cuanto a que existe dicho déficit, su naturaleza aún no es clara. En los estudios al respecto se emplearon diversas técnicas de evaluación y los resultados fueron heterogéneos.

Las diferencias entre los métodos de evaluación de la teoría de la mente sugieren que involucran la participación de procesos distintos. Por ejemplo, la prueba de la falsa creencia requiere la comprensión cognitiva de la diferencia entre el conocimiento del orador y del oyente (conocimiento sobre las creencias). En cambio, la prueba del *lapsus* y la ironía requiere la apreciación empática del estado emocional del oyente (conocimiento sobre las emociones). Es decir, existiría una diferencia entre la teoría de la mente cognitiva y afectiva.

De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, la corteza prefrontal es un mediador principal de la teoría de la mente. No obstante, recientemente se sugirió que las tareas que implican inferencias respecto del estado mental cognitivo o afectivo presentan trastornos diferentes en pacientes con daño prefrontal o con síndrome de Asperger. Los individuos con lesiones ventromediales derechas presentan dificultades relacionadas con la teoría de la mente afectiva y no cognitiva.

El desempeño en la teoría de la mente afectiva se relaciona positivamente con la capacidad empática; es decir, la capacidad de realizar representaciones afectivas del estado mental de otros se asocia con la capacidad empática. Se propuso que el déficit conductual de los pacientes con daño ventromedial localizado se debería a los trastornos de la teoría de la mente afectiva más que a la afeción de la teoría en general. En consecuencia, la teoría de la mente afectiva involucra las capacidades empáticas emocionales en lugar de las habilidades neutras no emocionales.

Si se considera el papel que desempeñan las emociones en el proceso de representación del otro, es posible que el déficit conductual de los sujetos esquizofrénicos se relacione específicamente con trastornos de la faceta afectiva de la teoría de la mente y con la falta de empatía más que con un deterioro general. En coincidencia, se informó que los individuos que padecen esquizofrenia presentan dificultades para el procesamiento de la información emocional y distorsiones de la experiencia emocional. Recientemente se describió una asociación entre las variables emocionales y conductuales y los trastornos estructurales de la amígdala en sujetos esquizofrénicos.

La sintomatología de los pacientes esquizofrénicos puede influir sobre la teoría de la mente. En ciertos estudios se informó que los síntomas positivos eran los responsables de los trastornos de la teoría de la mente. No obstante, en otros estudios se señaló que los síntomas negativos eran los más relacionados con dichos trastornos o que ambos tipos de síntomas se asociaban por igual. Esto sugiere que existe una variación de las capacidades de la teoría de la mente en la población esquizofrénica. Dicha teoría se relacionaría fuertemente con los trastornos del pensamiento, de la memoria verbal y con la desorganización cognitiva pero no con la paranoia.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el desempeño de los pacientes esquizofrénicos mediante la comparación de la capacidad cognitiva y afectiva de la teoría de la mente. Se empleó una prueba característica para determinar la existencia de un trastorno específico de la teoría de la mente afectiva. Al tener en cuenta la correlación entre los síntomas negativos y el daño prefrontal, los autores propusieron que los síntomas negativos se asocian con un deterioro de la teoría de la mente afectiva. En consecuencia, el segundo objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la sintomatología, la gravedad de la enfermedad y los trastornos de diferentes aspectos de la teoría de la mente.

### Pacientes y métodos

Se evaluaron 22 pacientes adultos de 18 a 60 años, ambulatorios u hospitalizados, que reunían los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El diagnóstico se confirmó mediante la *Structured Clinical Interview (SCID)*. Todos recibían dosis fijas de trihexifenidilo o biperideno. El grupo de referencia estuvo integrado por 55 individuos. No se observaron diferencias significativas de edad, sexo y capacidad intelectual entre ambos grupos. La evaluación se llevó a cabo en 2 sesiones.

Durante la primera se efectuaron estudios clínicos y durante la segunda se evaluó la teoría de la mente.

### Evaluación de la teoría de la mente afectiva y cognitiva

*Inferencia mental cognitiva y afectiva y relevancia de la dirección ocular:* la prueba computarizada implicó la capacidad de juzgar el estado mental según indicios verbales y de la mirada. Cada prueba de primer orden consistió en la presentación de la caricatura de un rostro en el centro de la pantalla y de 4 objetos que pertenecían a diferentes categorías ubicados en cada ángulo. El sujeto debía señalar la respuesta correcta según los indicios presentados, que podían ser sólo verbales o verbales y relacionados con la mirada. En el 50% de las pruebas efectuadas a cada individuo, la mirada de la caricatura se dirigía al frente, en tanto que en el otro 50% se dirigía a uno de los objetos. En el primer caso, la decisión debía tomarse según la pista verbal.

Las condiciones principales evaluadas fueron: cognitiva, afectiva y física. Las dos primeras involucraban inferencias mentales, en tanto que para la evaluación de la condición física la elección debía basarse en un atributo físico de la caricatura. Cada condición de la teoría de la mente tenía una condición física de referencia para controlar los errores relacionados con la atención y la memoria de trabajo. En la prueba de segundo orden, los cuatro objetos fueron reemplazados por rostros caricaturizados. La elección de la respuesta correcta requería el entendimiento de la interacción entre cada uno de esos rostros y el estado mental del personaje central. Para las condiciones cognitivas, la expresión facial y los indicios verbales fueron neutros. En cambio, en las condiciones afectivas, ambas pistas fueron afectivas. Se evaluó la velocidad y precisión de la respuesta.

*Evaluación de las habilidades empáticas:* se empleó el Interpersonal Reactive Index para estudiar cuatro aspectos de las capacidades empáticas. El aspecto cognitivo de la empatía se evaluó mediante dos escalas. La primera atañó a la toma de perspectiva y se correspondió con la tendencia a adoptar espontáneamente el punto de vista psicológico de otros en la vida cotidiana. La escala de fantasía se empleó para medir la tendencia de los pacientes a transportarse a situaciones ficticias. Las otras dos escalas se emplearon para medir la faceta afectiva de la empatía. La escala de preocupación empática permitió estimar la tendencia a experimentar simpatía y compasión por otros. Por último, la escala de angustia personal se empleó para evaluar la tendencia a experimentar angustia e incomodidad en respuesta a la angustia ajena.

### Evaluación clínica

Se evaluó la condición del paciente y la gravedad sintomática mediante las siguientes escalas: *Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia (PANSS)*, *Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)*, *Clinical Global Impression (CGI)*, *Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDS)*, *Multinomial Community Ability Scale (MCAS)* y *Verbal Ability*.

### Resultados

La condición física fue utilizada como covariable debido a que fue la condición de referencia tanto en la prueba de primer orden como de segundo orden. En cuanto a la prueba de primer orden, la precisión de la evaluación de la condición física tuvo un efecto significativo sobre la teoría de la mente afectiva y cognitiva. La diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

Respecto de la prueba de segundo orden, si bien la precisión de la respuesta en la condición física tuvo un efecto significativo sobre la precisión de las condiciones cognitiva y afectiva, la diferencia entre ambos grupos fue significativa al incluir la condición física como covariable. Es más, ambos grupos difirieron significativamente entre sí respecto de la condición afectiva pero no cognitiva. Es decir, los pacientes esquizofrénicos presentaron un déficit superior únicamente relacionado con la condición afectiva en comparación con el grupo de referencia. Se halló una correlación significativa entre los resultados de la evaluación efectuada y las variables demográficas. No obstante, los trastornos de la teoría de la mente afectiva resultaron ser independientes de la edad.

No se observaron diferencias significativas en el tiempo de reacción entre ambos grupos. Los pacientes esquizofrénicos presentaron puntajes de empatía significativamente inferiores en comparación con el grupo de referencia. No se halló relación alguna entre el déficit de empatía y las variables demográficas. Se observó una correlación significativa entre la escala de fantasía y la prueba de afectividad de segundo orden en el grupo de referencia. El resto de las subescalas no se correlacionaron significativamente con las subescalas de empatía.

El resultado de la escala CGI se correlacionó con los parámetros afectivo y cognitivo de la teoría de la mente. No obstante, existiría una disociación entre ambos correlatos. La teoría de la mente afectiva se correlacionó significativamente con los resultados de la SANS. En cambio, la teoría de la mente cognitiva no se correlacionó con dichos resultados pero sí con los de la PANSS. Ninguna de las dos teorías se correlacionó en forma significativa con el nivel de depresión. Al igual que la teoría de la mente afectiva, la empatía se correlacionó significativamente con los resultados de la SANS y de la PANS. No se observaron correlaciones de importancia con las escalas CDS y MCAS.

### Discusión

De acuerdo con los resultados de este estudio, los pacientes esquizofrénicos presentan un trastorno de la teoría de la mente afectiva más que uno generalizado de dicha teoría. La teoría de la mente afectiva no sólo se relaciona con los síntomas negativos sino con el estado global del paciente. Es decir, el déficit sería de importancia clínica en términos de conducta social y elección del tratamiento psicológico a administrar. El déficit de la teoría afectiva de la mente fue independiente de las características demográficas de los pacientes. Los resultados coinciden con lo informado en estudios previos.

No existen datos sobre la asociación entre los aspectos afectivos y cognitivos de la teoría de la mente en los pacientes esquizofrénicos. El intento por explicar el déficit social en términos de la teoría de la mente enfatiza el aspecto cognitivo de una teoría que uno crea respecto del estado mental de otro. No obstante, no aporta información sobre el papel de las emociones en la teoría de la mente. De acuerdo con lo observado en el presente estudio, la exclusión del aspecto emocional es incorrecta ya que los estados mentales no pueden disociarse de las emociones. Para responder de un modo adaptativo, es necesaria la integración constante de los componentes afectivo y cognitivo. Aparentemente, los resultados heterogéneos existentes al respecto se deben a la disociación de ambos componentes.

La empatía es una parte esencial del comportamiento social que tiene gran utilidad para comprender los trastornos de la personalidad en los pacientes con problemas psiquiátricos y neurológicos. En este estudio se halló que los individuos esquizofrénicos presentaron un deterioro significativo respecto de la empatía. Al igual que la teoría de la mente, la empatía se relaciona con la corteza prefrontal. La falta de empatía se relacionaría con un déficit de flexibilidad cognitiva. La correlación observada entre los trastornos del desempeño de la teoría afectiva de la mente y de la empatía sugiere que la teoría afectiva de la mente sería, en realidad, una respuesta empática. Es decir, la generación de una respuesta empática requiere de la teoría de la mente afectiva.

En el presente estudio se halló una relación entre la teoría afectiva de la mente y la gravedad de los síntomas negativos. En cambio, la teoría cognitiva de la mente se correlacionó con la gravedad de los síntomas positivos. Previamente se informó la asociación entre el daño en la región prefrontal y la presencia de síntomas negativos. La región ventromedial de la corteza prefrontal se halla conectada con la amígdala y otros componentes del sistema límbico. Asimismo, se encuentra situada anatómicamente para participar en la integración de la información afectiva y no afectiva. También participa en procesos relacionados con el aprendizaje, la toma de decisiones y la teoría de la mente. En diversos estudios se documentó la presencia de alteraciones anatómicas de la corteza prefrontal

en pacientes esquizofrénicos. Es decir, existe una relación entre los trastornos de la teoría de la mente que presentan los individuos que padecen esquizofrenia y la disfunción prefrontal.

Los hallazgos de este estudio indican que los trastornos de la teoría afectiva de la mente son un problema importante en los pacientes esquizofrénicos y se relacionan con la disfunción de la corteza prefrontal ventromedial. La incapacidad de los pacientes con sintomatología negativa para generar empatía y los trastornos de la teoría afectiva de la mente sugieren que las regiones cerebrales implicadas en la atribución afectiva del estado mental presentan un deterioro funcional. Esto es especialmente cierto ante la presencia de síntomas negativos. Previamente se sugirió que la duración de la enfermedad se relaciona con la presencia de síntomas negativos e incompetencia social. Según los resultados del presente estudio, las dificultades para comprender el estado mental ajeno y para la toma de decisiones deben ser tenidas en cuenta al tratar a los pacientes esquizofrénicos.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat053/07730012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730012.htm)

## 4 - Comportamiento Suicida Durante las Diferentes Fases del Trastorno Bipolar

Valtonen H, Suominen K, Isometsä E y colaboradores

National Public Health Institute, Helsinki, Finlandia

[Suicidal Behaviour during Different Phases of Bipolar Disorder]

**Journal of Affective Disorders** 97(1-3):101-107, Ene 2007

*Conocer los factores de riesgo de suicidio de los pacientes con trastorno bipolar agudo durante las diferentes fases de su enfermedad es importante para los profesionales.*

El trastorno bipolar se asocia con un riesgo significativo de intentos de suicidio, especialmente durante las fases depresiva y mixta. Se halló que la tendencia suicida se relaciona en mayor medida con la gravedad de los síntomas depresivos presentes durante los episodios maníacos antes que con el síndrome depresivo *per se*. Conocer los factores de riesgo de suicidio que presentan los pacientes con trastorno bipolar agudo durante las diferentes fases de su enfermedad es importante para los profesionales. No obstante, no existen estudios previos sobre la prevalencia y los factores de riesgo de suicidio durante las diferentes fases del trastorno bipolar. En el presente trabajo se investigaron las diferencias de prevalencia y factores de riesgo de suicidio durante las diferentes fases del trastorno bipolar.

### Pacientes y métodos

El *Jorvi Bipolar Study* (JoBS) es un proyecto cooperativo de investigación. Durante su primera fase se evaluó sistemáticamente a 1 630 pacientes psiquiátricos de 18 a 59 años para detectar la presencia de un nuevo episodio de trastorno bipolar. Con dicho objetivo se empleó el *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ). De acuerdo con los resultados del MDQ, 518 pacientes presentaron trastorno bipolar y 28 obtuvieron resultados negativos pero sospecha clínica positiva de trastorno bipolar.

La segunda fase, de la cual participaron 490 pacientes, consistió en la realización de una entrevista mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders, research version with psychotic screen* (SCID-IP). La cohorte de pacientes bipolares estuvo integrada por 191 sujetos. El 51% de ellos cursaba un episodio polifásico, es decir, un episodio integrado por más de una fase diferente. Por diversos motivos

se excluyeron algunos pacientes y la cohorte final estuvo integrada por 177 sujetos.

La presencia de trastornos del eje II se determinó mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV personality disorders* (SCID-II). Además, se aplicaron la *Young Mania Rating Scale* (YMRS), la *Hamilton Depression Scale* (HAMD), la *Social and Occupational Functioning Assessment Scale for DSM-IV* (SOFAS) y la *Scale for Suicidal Ideation* (SSI). Las escalas autoadministradas empleadas fueron el *21-item Beck Depression Inventory* (BDI), el *Beck Anxiety Inventory* (BAI), la *Beck Hopelessness Scale* (BHS) y la *Perceived Social Support Scale Revised* (PSSS-R).

La presencia del estado mixto depresivo de tipo bipolar II se definió según los criterios de Akiskal y Benazzi: 3 o más síntomas hipomaniacos simultáneos presentes durante al menos el 50% del tiempo durante un episodio depresivo mayor. El episodio índice y la fase índice fueron definidos según el episodio y la fase en que se encontraba el paciente al ser incluido en el estudio. La SSI permitió evaluar la presencia e intensidad de la ideación suicida en diferentes dimensiones de pensamientos o deseos de autodestrucción. También se investigó la presencia de un intento de suicidio durante el episodio índice de trastorno bipolar según la entrevista y los registros psiquiátricos.

### Resultados

El 59%, 19%, 8% y 14% de los pacientes presentaron un episodio o fase depresiva, una fase maníaca o hipomaniaca, un episodio o fase mixta y un episodio o fase depresiva mixta, respectivamente. Se observaron diferencias notorias entre las fases en cuanto a los intentos de suicidio y el nivel de ideación suicida. En total, el 18% de los participantes presentó un intento de suicidio durante el episodio índice.

Durante la fase depresiva de la enfermedad se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con intentos de suicidio, con ideación suicida o sin tendencia suicida respecto de la gravedad del episodio actual, el nivel de desesperanza, la comorbilidad con trastornos del eje II y del grupo C y los antecedentes de intentos de suicidio. El nivel de ideación suicida se correlacionó con el nivel de ansiedad, desesperanza y apreciación subjetiva y objetiva de la depresión.

Se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes mencionados en el grado de desesperanza y la duración del episodio índice durante la fase mixta de la enfermedad. Durante dicha fase, el grado de ideación suicida se correlacionó con el nivel de desesperanza. En cuanto a la fase depresiva mixta de la enfermedad, el ciclado rápido y la ideación suicida antes del episodio índice se relacionaron con la ideación suicida. Además, la edad menor, la comorbilidad con trastornos del eje II y del grupo C se relacionaron con los intentos de suicidio durante la fase depresiva mixta.

En cuanto a la fase hipomaniaca y maníaca, no se observaron intentos de suicidio. La ideación suicida se asoció con la presencia de cualquier tipo de trastorno de ansiedad y con la comorbilidad con trastornos del eje II y del grupo B. El nivel de ideación suicida se correlacionó con el nivel de ansiedad, de desesperanza, de apreciación subjetiva de la depresión y con el puntaje de la escala HAMD durante la fase maníaca o hipomaniaca de la enfermedad.

Todos los sujetos con ideación suicida o intentos de suicidio durante la fase mixta de la enfermedad tuvieron ideación suicida antes del episodio índice. Además, la comorbilidad con los trastornos del eje II o del grupo C se relacionó con la presencia de intentos de suicidio durante la fase mixta. Se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos respecto del grado de desesperanza, la gravedad subjetiva de la depresión y la edad. El nivel de ideación suicida se correlacionó con el nivel de desesperanza y con la apreciación subjetiva de la depresión durante las fases mixtas de la enfermedad.

La desesperanza se relacionó independientemente con la conducta suicida durante la fase depresiva. Además, la apreciación subjetiva de gravedad de la depresión y la edad menor predijeron la aparición de intentos de suicidio durante las fases mixtas. Por último, las interacciones entre los factores de riesgo no alcanzaron importancia estadística.

### Discusión

En el presente estudio no se observaron intentos de suicidio durante las fases maníacas e hipomaniacas del trastorno bipolar. Dichos intentos tuvieron lugar durante las fases depresivas, depresivas mixtas y mixtas.

Asimismo, se observaron diferencias notorias respecto del nivel de ideación suicida durante las diferentes fases y el mayor nivel se verificó durante las fases mixtas de la enfermedad.

Durante la fase depresiva del trastorno bipolar, la gravedad de la fase actual, la comorbilidad con trastornos del eje II y del grupo C y el antecedente de intento de suicidio se asociaron con la conducta suicida. En cambio, la desesperanza predijo independientemente la aparición de intentos de suicidio e ideación suicida. En los pocos casos de intento de suicidio se detectó una asociación con la presencia de cualquier trastorno de ansiedad y la comorbilidad con un trastorno del eje II y del grupo B. Las fases mixtas de la enfermedad se caracterizaron por asociarse con el mayor nivel de ideación suicida. A pesar de los niveles elevados de ansiedad característicos de las fases mixtas, la ansiedad no fue un predictor independiente de conducta suicida.

Asimismo, la conducta suicida se relacionaría más con una evaluación subjetiva y no con la estimación objetiva de la gravedad de la depresión. Durante las fases mixtas de la enfermedad, la desesperanza, la gravedad subjetiva de la depresión, la ideación suicida previa al episodio índice y la comorbilidad con los trastornos del eje II y del grupo C se asociaron con la conducta suicida. En cambio, la gravedad subjetiva de la depresión y la edad fueron factores predictivos independientes de intentos de suicidio.

### Conclusión

La conducta suicida varía notoriamente entre las diferentes fases del trastorno bipolar. En general, los intentos de suicidio y la ideación suicida se relacionan con las fases asociadas con aspectos depresivos de la enfermedad. La desesperanza y la gravedad subjetiva de la depresión son indicadores de riesgo de suicidio en todas las fases del trastorno bipolar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07730016.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730016.htm)

## 5 - Anhedonia Social y Esquizotipia: Contribución de las Diferencias Individuales en la Afectividad, el Estrés y el Afrontamiento

Horan W, Brown S, Blanchard J

University of California, Los Angeles; University of Northern Iowa, Cedar Falls; University of Maryland at College Park, College Park, EE.UU.

[*Social Anhedonia and Schizotypy: The Contribution of Individual Differences in Affective Traits, Stress, and Coping*]

*Psychiatry Research* 149(1-3):147-156, Ene 2007

---

*La anhedonia social es un indicador de vulnerabilidad para la esquizofrenia y una característica individual marcada relativamente independiente de los síntomas psicóticos y depresivos que también puede verificarse en familiares sanos de los pacientes esquizofrénicos.*

---

De acuerdo con los estudios efectuados en pacientes esquizofrénicos y en sus familiares sanos, la anhedonia social es un indicador de vulnerabilidad a la enfermedad. En los pacientes, la anhedonia social es una característica individual relativamente independiente de los síntomas psicóticos y depresivos. Dicha característica también puede verificarse en familiares sanos de los pacientes esquizofrénicos. Por lo tanto, no sería una simple consecuencia de la esquizofrenia.

La anhedonia social se asocia con una vulnerabilidad a padecer esquizofrenia. En sujetos con un puntaje elevado en la *Social Anhedonia Scale* (SAS) se observaron trastornos neurocognitivos, sociales y de la percepción similares a los que presentan los pacientes esquizofrénicos. Además, el puntaje de la SAS indica una estructura latente que coincide con la concepción de la anhedonia social como indicador de esquizotipia.

Los datos más convincentes al respecto provienen de un estudio sobre la validez predictiva de las escalas de evaluación de las características negativas y positivas de esquizotipia o tendencia psicótica. Los sujetos con puntajes positivos para esquizotipia inicialmente altos presentaron un riesgo significativamente elevado de trastornos del estado de ánimo, psicóticos y relacionados con el uso indebido de sustancias. En cambio, un subgrupo de individuos con un puntaje elevado en la *Magical Ideation Scale* (MIS) y en la SAS presentó un riesgo superior de padecer trastornos psicóticos exclusivamente.

Se halló que los sujetos con un puntaje elevado en la SAS tuvieron probabilidades significativamente superiores de presentar un trastorno de la personalidad del espectro esquizofrénico en comparación con el grupo de referencia. Asimismo, recibieron un puntaje superior relacionado con la presencia de síntomas de trastorno de la personalidad esquizotípico, esquizoide o paranoide, experiencias de tipo psicótico y aislamiento social. En otro estudio se observó que los individuos con un puntaje elevado en la SAS tienen probabilidades significativamente superiores de presentar un trastorno de la personalidad esquizotípico, esquizoide o paranoide en comparación con los participantes con puntajes elevados en la MIS o en la *Perceptual Aberration Scale* (PAS).

Es decir, la SAS permitiría identificar a los sujetos con riesgo específico de presentar trastornos del espectro esquizofrénico. No obstante, los estudios mencionados presentan limitaciones metodológicas. Es posible que la presencia de síntomas negativos y positivos en las personas con anhedonia social no se relacione con la anhedonia y sea secundaria a las características esquizotípicas positivas de la tendencia psicótica. En este contexto, el puntaje de la SAS demostraría una estructura latente independiente de las características evaluadas mediante la MIS y la PAS. Esto coincide con la noción de que la anhedonia social es un indicador de esquizotipia.

Uno de los objetivos del presente estudio transversal fue determinar si los sujetos con anhedonia social pura con un puntaje elevado en la SAS y bajo en la MIS presentan más síntomas de trastorno de la personalidad del espectro esquizofrénico en comparación con aquellos con puntajes bajos en ambas escalas. En segundo lugar se identificaron las diferencias individuales asociadas con una mayor gravedad clínica entre los individuos con anhedonia social y un puntaje elevado en la MIS. Según los hallazgos de diversos estudios, menos de un tercio de los sujetos con anhedonia social presentan un trastorno del espectro esquizofrénico a los 10 años de seguimiento. Esto se debería a que existen factores potenciadores ambientales o rasgos inespecíficos que contribuyen con el deterioro clínico de los pacientes con características esquizotípicas. Se evaluó la exposición reciente y la susceptibilidad ante los factores estresantes frente a puntajes elevados en la SAS y la MIS, la afectividad negativa y las estrategias de afrontamiento.

### Pacientes y métodos

Se llevó a cabo una detección sistemática que incluyó 1 804 sujetos inscritos en cursos de introducción a la psicología en una universidad pública de los Estados Unidos. Se evaluaron las características demográficas y se aplicó un cuestionario titulado «*Survey of Attitudes and Experiences*» en el cual se incluyeron puntos de la SAS, la MIS y de la *13-item Chapman Infrequency Scale*. Se conformaron 3 grupos: 1) participantes SAS, cuyo puntaje fue de al menos 1.96 desviaciones estándar respecto de la media de la SAS y menor de 0.5 desviaciones estándar respecto de la media de la MIS; 2) participantes MIS, cuyo puntaje fue de al menos 1.96 desviaciones estándar respecto de la media de la MIS y menor de 0.5 desviaciones estándar respecto de la media de la SAS y 3) grupo de referencia. Los

grupos no difirieron significativamente en cuanto a la edad, origen étnico o estado civil. No obstante, los grupos SAS y MIS estuvieron integrados por una cantidad significativamente menor de hombres en comparación con el grupo de referencia.

En total participaron 79 sujetos. Todos fueron evaluados mediante una entrevista semiestructurada para detectar la presencia de trastornos de la personalidad del espectro esquizofrénico. También se aplicaron diferentes cuestionarios autoadministrados. Ningún participante refirió síntomas psicóticos francos durante la entrevista. En cuanto a la evaluación de la tendencia psicótica, todos los participantes completaron la SAS y la MIS. Además, los sujetos fueron evaluados mediante las secciones relacionadas con la personalidad esquizotípica, esquizoide y paranoide del *International Personality Disorder Examination* (IPDE). Esta entrevista semiestructurada permite recabar información acerca de las creencias y experiencias asociadas con los criterios diagnósticos de trastorno de la personalidad esquizotípico, esquizoide y paranoide incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (DSM-IV).

Para estimar las diferencias individuales se tuvieron en cuenta los sucesos vitales recientes, evaluados mediante la *Life Experiences Survey*. También se evaluó el estrés percibido subjetivamente mediante la *Perceived Stress Scale*. El afecto negativo se valoró mediante la subescala de temperamento negativo de la *General Temperament Survey*. El nivel de apoyo social y la satisfacción al respecto se evaluaron mediante el *Social Support Questionnaire-Short Form*. Por último, el estilo de afrontamiento se evaluó mediante la versión de 60 ítem de la COPE.

### Resultados

Se observaron diferencias significativas entre los grupos en el puntaje relacionado con los trastornos de la personalidad. Los grupos SAS y MIS presentaron un puntaje superior relacionado con la esquizotipia en comparación con el grupo de referencia. En cambio, no se observaron diferencias significativas al respecto entre ambos grupos. Además, el grupo SAS presentó un puntaje significativamente superior respecto de las características paranoide y esquizoide en comparación con los grupos MIS y de referencia, los cuales no difirieron significativamente entre sí. Ningún participante reunió los criterios para el diagnóstico de trastorno de la personalidad esquizoide, esquizotípico o paranoide.

En los tres grupos se informaron niveles similares de sucesos vitales durante el mes previo. No obstante, el grupo SAS refirió un nivel significativamente superior de estrés percibido en comparación con el grupo de referencia, en tanto que el grupo MIS presentó un puntaje intermedio y no significativamente diferente en comparación con los grupos restantes. Los grupos MIS y SAS presentaron una afectividad negativa superior en comparación con el grupo de referencia. El grupo SAS refirió un menor nivel de apoyo social y menos satisfacción con éste en comparación con los dos grupos restantes, que no presentaron diferencias significativas al respecto entre sí. Además, el grupo SAS refirió un menor nivel de afrontamiento social en comparación con el grupo MIS, el cual presentó un nivel inferior al respecto en comparación con el grupo de referencia. No se observaron diferencias entre los grupos respecto de los estilos de afrontamiento activo o evitativo.

La afectividad negativa se correlacionó positivamente con cada puntaje relacionado con los trastornos de la personalidad. Asimismo, los puntajes de esquizotipia se correlacionaron en forma positiva con el estrés percibido y el afrontamiento evitativo. Los puntajes relacionados con el trastorno paranoide de la personalidad se correlacionaron negativamente con los estilos de afrontamiento social y activo y positivamente con el estilo de afrontamiento evitativo.

En el grupo SAS, la afectividad negativa fue responsable del 21% de la varianza del puntaje relacionado con la personalidad esquizoide. Respecto del puntaje correspondiente a la personalidad esquizotípica, el estrés percibido, la afectividad negativa y el afrontamiento evitativo dieron

cuentas del 43% de la varianza. Por último, el 50% de la varianza del puntaje correspondiente a la personalidad paranoide se debió al estrés percibido, la afectividad negativa y las estrategias de afrontamiento social, activo y evitativo. En el grupo MIS, el puntaje elevado correspondiente a la personalidad esquizotípica se asoció con eventos vitales más recientes y menos apoyo social. Dichas variables dieron cuenta del 48% de la varianza del puntaje relacionado con la esquizotipia. Los puntajes más elevados de personalidad esquizoide se relacionaron con menos satisfacción con el apoyo social y correspondieron al 34% de la varianza.

### Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el grupo SAS presentó un nivel más elevado de síntomas esquizotípicos, esquizoide y paranoides en comparación con el grupo de referencia. Además, se halló que la asociación entre la anhedonia social y los síntomas de los trastornos de la personalidad del espectro esquizofrénico no es una simple consecuencia de la elevación simultánea de los rasgos esquizotípicos positivos asociados con la MIS. La asociación directa entre la anhedonia social y los síntomas del espectro esquizofrénico ayuda a esclarecer su papel etiológico. Es decir, la anhedonia social es un indicador claro de esquizotipia.

Se espera que los sujetos con anhedonia social presenten un aumento específico de la sintomatología negativa del trastorno esquizoide de la personalidad. No obstante, en el presente estudio en el grupo SAS se observó un aumento del puntaje correspondiente a los tres trastornos de la personalidad del espectro esquizofrénico. Este patrón coincide con lo informado en estudios previos. En cambio, el grupo MIS solamente presentó un aumento de la sintomatología correspondiente al trastorno esquizotípico de la personalidad, lo cual coincide con lo hallado en estudios previos.

El aumento generalizado de la sintomatología observado en el grupo SAS puede deberse a diferentes factores. En el presente estudio solamente se evaluaron puntajes dimensionales pero es posible que exista una asociación más específica entre la anhedonia social y los trastornos de la personalidad. Asimismo, la anhedonia social podría relacionarse con la sintomatología negativa y positiva de los trastornos de la personalidad evaluados. Los procesos de desarrollo social en los individuos anhedónicos pueden ocasionar un aumento de la sintomatología positiva. El distanciamiento de las relaciones interpersonales impide que los sujetos anhedónicos estimen la validez de sus ideas y percepciones y obtengan apoyo emocional ante los sucesos estresantes, lo cual acarrearía un deterioro clínico.

Se intentó identificar los factores potenciadores de la aparición de un trastorno del espectro esquizofrénico. Los pacientes con anhedonia social se diferenciaron de los sujetos sanos respecto del aumento de la susceptibilidad ante el estrés, en tanto que las diferencias entre el grupo MIS y el grupo de referencia fueron menores. Los pacientes con anhedonia social percibieron los sucesos estresantes como menos predecibles, controlables o soportables en comparación con el resto de los participantes. Esto remeda las alteraciones de apreciación del estrés que presentan los pacientes esquizofrénicos.

Los integrantes de los grupos SAS y MIS presentaron niveles superiores de afectividad negativa en comparación con el grupo de referencia. Esto coincide con lo informado en estudios previos. La afectividad negativa sería una característica premórbida importante que potenciaría la aparición de la enfermedad en los individuos vulnerables. El grupo SAS también mostró recursos sociales limitados que no presentaron los sujetos del grupo MIS. El apoyo social limitaría los efectos negativos del estrés mediante diferentes mecanismos como la provisión de recursos y el impulso para la utilización de estrategias de afrontamiento adaptativas o para la adopción de hábitos de salud positivos. En el grupo SAS se observó, en coincidencia con la escasez de recursos sociales, un empleo menos frecuente de estrategias sociales de afrontamiento en comparación con los demás grupos.

Los pacientes con anhedonia social refirieron menos satisfacción con el apoyo social en comparación con el resto de los grupos. Se cree que la anhedonia social se acompaña de indiferencia esquizoide. Es posible que la insatisfacción tenga que ver con la escasez relativa de instrumentos o material de apoyo más que con un deseo de relacionarse socialmente. Son necesarios estudios adicionales sobre las diferencias individuales entre los sujetos con anhedonia social para esclarecer los procesos que provocan la aparición de un trastorno del espectro esquizofrénico.



Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat053/07730014.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730014.htm)

## 6 - Efecto del Tratamiento Antidepresivo sobre el Funcionamiento Ejecutivo luego de un Accidente Cerebrovascular

Narushima K, Paradise S, Robinson R y colaboradores

University of Iowa, Iowa, EE.UU.

[Effect of Antidepressant Therapy on Executive Function after Stroke]

British Journal of Psychiatry 190:260-265, Mar 2007

*Las alteraciones de las funciones ejecutivas se observan en la mayoría de los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular y retrasan la recuperación.*

Las funciones ejecutivas son capacidades mentales que permiten una respuesta adecuada ante situaciones desconocidas y complejas y sustentan diferentes capacidades cognitivas, emocionales y sociales. Las alteraciones de las funciones ejecutivas se observan en la mayoría de los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular y retrasan la recuperación. En estos casos, el tratamiento antidepresivo mejora los resultados terapéuticos independientemente de la presencia de depresión. Por ejemplo, la fluoxetina y la nortriptilina mejoran el desempeño diario y los índices de mortalidad, en tanto que la sertralina mejora la morbilidad.

Los antidepresivos ejercen su efecto beneficioso de dos maneras. En primer lugar modulan las vías córtico-estriado-pálido-tálamo-corticales luego de su acción sobre los núcleos del rafe, el *locus coeruleus* y el área tegmental ventral. En segundo lugar producen una reorganización de las conexiones neurales mediante su acción sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Los antidepresivos mejoran la función ejecutiva frontal en los pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular. Previamente se halló que el tratamiento antidepresivo tiene un efecto positivo sobre las capacidades cognitivas de los adultos mayores. También se identificaron mecanismos similares de déficit ejecutivo en las últimas etapas de la vida y en los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular. Según lo referido por los autores, el tratamiento antidepresivo mejoraría la disfunción ejecutiva independientemente de la presencia de depresión.

### Pacientes y métodos

Los datos se obtuvieron durante un estudio a doble ciego controlado con placebo sobre la depresión posterior al accidente cerebrovascular. Los participantes fueron admitidos en el *Younkers Rehabilitation Center* del *Iowa Methodist*



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

Medical Center ubicado en Des Moines, Iowa. Todos los sujetos incluidos habían sufrido un accidente cerebrovascular durante los 6 meses previos. Se solicitó a los sujetos que tomaban antidepresivos la interrupción del tratamiento 2 semanas antes del inicio del estudio. Se analizaron los datos correspondientes a 47 pacientes, 30 de los cuales recibieron nortriptilina o fluoxetina. El resto recibió placebo.

El 85% de los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir fluoxetina, nortriptilina o placebo. Se escogió la nortriptilina debido a que existe información sobre su utilidad en pacientes con depresión luego de un accidente cerebrovascular. La fluoxetina fue elegida debido a que es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina de uso habitual y tiene una vida media prolongada. La nortriptilina no fue administrada a 8 pacientes con problemas cardíacos, en tanto que la fluoxetina no se administró a 9 sujetos con hemorragia intracerebral. Estos pacientes fueron distribuidos al azar para recibir el antidepresivo no contraindicado o placebo.

Las dosis de nortriptilina fueron 25 mg/día durante la primera semana, 50 mg/día durante las dos semanas siguientes, 75 mg/día durante las semanas 4 a 6 y 100 mg/día durante las 6 semanas finales. En cuanto a la fluoxetina, las dosis fueron 10 mg/día durante las primeras 3 semanas, 20 mg/día durante las semanas 4 a 6, 30 mg/día durante las semanas 7 a 9 y 40 mg/día durante las últimas 3 semanas. Una vez completada la fase de tratamiento farmacológico, éste fue interrumpido.

Luego de la fase de tratamiento a doble ciego de 12 semanas se llevó a cabo una evaluación neuropsicológica, seguida por una segunda evaluación 21 meses luego de la finalización del tratamiento activo. La evaluación neurológica se realizó mediante la *National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale*. La gravedad de la depresión se estimó con la *Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)*. El funcionamiento cognitivo general se valoró mediante el *Mini Mental State Examination (MMSE)*. Para evaluar el funcionamiento ejecutivo se realizaron las siguientes pruebas: *Controlled Oral Word Association (COWA)*, *Wisconsin Card Sorting Test Perseverative Errors (WCST-PE)* y *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)*. Para estudiar la localización anatómica y el volumen de la lesión se realizó una tomografía computarizada o una resonancia magnética.

## Resultados

No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto de las características demográficas y los antecedentes médicos. En total, 36 pacientes completaron todas las evaluaciones, sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto al índice de abandono del estudio. Tampoco se observaron características significativamente diferentes entre los pacientes que completaron el estudio y los que no lo hicieron. Durante el período comprendido entre las evaluaciones iniciales y de seguimiento algunos pacientes recibieron antidepresivos. La frecuencia y duración del tratamiento antidepresivo no difirió significativamente entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias sustanciales entre los grupos respecto del puntaje del MMSE inicial y durante el seguimiento y de las variables neurológicas y radiológicas.

Una vez finalizada la fase de tratamiento, el desempeño ejecutivo no mostró un efecto significativo de interacción entre ambos grupos. Se halló una interacción significativa entre el tiempo y el grupo entre las evaluaciones iniciales y de seguimiento. A los 21 meses de tratamiento, los pacientes que recibieron farmacoterapia antidepresiva presentaron una mejoría significativa del desempeño ejecutivo. En cambio, los sujetos que recibieron placebo empeoraron significativamente. No se verificaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con fluoxetina y los que recibieron nortriptilina.

En cuanto a los resultados individuales de cada prueba de evaluación del funcionamiento ejecutivo, el COWA y el WCST-PE indicaron efectos significativos para el tratamiento antidepresivo en comparación con el placebo. Las pruebas WAIS-R *Similarities*, *Digit Span* y *Arithmetic* mostraron una

tendencia similar, aunque los resultados no alcanzaron importancia estadística.

Existen múltiples factores que pueden afectar la recuperación del funcionamiento ejecutivo además del tratamiento antidepresivo. Entre ellos se incluye la administración de un tratamiento activo o placebo, la edad, los antecedentes psiquiátricos, la mejoría psicológica y el volumen total de la lesión. El único factor que mostró un efecto significativo independiente fue la administración de tratamiento activo o placebo.

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la administración de antidepresivos durante 12 semanas dentro de los primeros 6 meses del accidente cerebrovascular tiene un efecto positivo sobre el funcionamiento ejecutivo. La acción sobre la cognición es independiente de la mejoría del cuadro depresivo. Según los resultados del MMSE, el efecto de los antidepresivos no incluyó el desempeño cognitivo general. Estos hallazgos tienen consecuencias significativas para la neuropsiquiatría del accidente cerebrovascular y la rehabilitación. Es decir, el tratamiento antidepresivo administrado dentro de los 6 meses de ocurrido el accidente cerebrovascular mejoraría el funcionamiento ejecutivo a largo plazo. Además, los antidepresivos pueden ocasionar mejorías y prevenir el deterioro de las funciones ejecutivas.

Existen 5 circuitos córtico-subcorticales que intervienen en diferentes aspectos del desempeño motor y cognitivo. Todos los circuitos son cerrados y se originan en la corteza prefrontal. Desde allí se observan proyecciones hacia el estriado y sinapsis a nivel del globo pálido, la sustancia *nigra* y el tálamo. Finalmente, las fibras retornan a la corteza prefrontal y se cierra el circuito que constituye la vía córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical. Los circuitos de la corteza cingulada dorsolateral, prefrontal, orbitofrontal participan en el funcionamiento ejecutivo y afectivo. Estos pueden ser modulados por la actividad de los núcleos monoaminérgicos del rafe, *locus coeruleus* y área tegmental ventral sobre los cuales actúan los antidepresivos. En consecuencia, el mecanismo de recuperación del funcionamiento ejecutivo puede consistir en la modulación de los núcleos monoaminérgicos y de los circuitos córtico-estriado-pálido-tálamo-corticales.

Otro mecanismo posible consiste en la asociación entre la administración crónica de antidepresivos y la neurogénesis. En el cerebro adulto, la neurogénesis está restringida a centros germinales subventriculares y de la circunvolución dentada del hipocampo. La administración crónica de antidepresivos estimula el crecimiento de las neuronas inmaduras, la supervivencia y el funcionamiento de las neuronas adultas mediante la estimulación del BDNF y su receptor trkB. Esto resulta en la aparición de cambios funcionales y anatómicos. La activación del BDNF y su receptor es necesaria para que los antidepresivos induzcan efectos conductuales y sería una de las causas de la acción diferida de estas drogas. Si bien no se halló neurogénesis en la corteza prefrontal, el tratamiento antidepresivo crónico induce la activación del receptor trkB en dicha región y la sensibilización a los efectos del BDNF. Las neurotrofinas como el BDNF regulan el crecimiento neurítico, la plasticidad sináptica y la selección de conexiones funcionales en el sistema nervioso central. Recientemente se halló que la administración crónica de antidepresivos previene la disminución del BDNF inducida por el estrés.

El tratamiento precoz con antidepresivos luego de un accidente cerebrovascular tiene un efecto positivo sobre la recuperación y la prevención del deterioro cognitivo. La modulación monoaminérgica del funcionamiento ejecutivo frontal y la estimulación de los procesos de plasticidad neuronal y reorganización de las estructuras límbicas y frontales podría relacionarse con el efecto positivo de los antidepresivos.



## 7 - Evaluación del Perfil de Seguridad Cardiovascular de la Duloxetina

Wernicke J, Lledó A, Wang F y colaboradores

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

[An Evaluation of the Cardiovascular Safety Profile of Duloxetine]

**Drug Safety** 30(5):437-455, 2007

*La duloxetina es eficaz para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor o neuropatía diabética periférica dolorosa pero, a diferencia de la mayoría de las drogas empleadas para tratar dichos trastornos, el riesgo de efectos adversos cardiovasculares asociado con su administración sería mínimo.*

En el pasado, las únicas opciones farmacoterapéuticas para los pacientes con trastorno depresivo mayor consistían en la administración de antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). No obstante, se informaron casos de arritmias, hipotensión ortostática y cambios en el intervalo QT corregido (QTc) en sujetos tratados con ISRS y ATC. También se describieron casos de crisis hipertensivas e hipotensión en pacientes tratados con IMAO.

Recientemente aparecieron drogas alternativas como los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), entre los cuales se encuentra la duloxetina. La duloxetina tiene eficacia comprobada para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor o neuropatía diabética periférica dolorosa y para tratar a las mujeres con incontinencia por esfuerzo. Otras indicaciones actualmente en estudio incluyen el trastorno de ansiedad generalizada y la fibromialgia. Los efectos cardiovasculares de la duloxetina fueron evaluados en diferentes trabajos. De acuerdo con los resultados de estudios preclínicos, la droga no tiene efectos adversos sobre los canales iónicos cardíacos de sodio y potasio y no modifica significativamente la tensión arterial o la frecuencia cardíaca.

El propósito de la presente revisión fue presentar los resultados de diferentes estudios controlados con placebo sobre los efectos cardiovasculares de la duloxetina. Los datos incluidos pertenecen a más de 8 500 pacientes tratados con la droga y a más de 6 100 sujetos que recibieron placebo. Adicionalmente se incluyeron los resultados de un estudio efectuado en voluntarios sanos en el cual se evaluaron los efectos cardiovasculares de la administración de dosis elevadas de duloxetina. Por último, se informaron los datos obtenidos en un estudio sobre depresión mayor y 3 estudios sobre neuropatía diabética periférica dolorosa y los hallazgos más importantes de los efectos adversos espontáneamente referidos por los pacientes.

### Pacientes y métodos

Los datos correspondieron a estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo. En total se incluyeron 42 estudios controlados con placebo de los cuales participaron 14 627 sujetos. Los pacientes tratados con duloxetina fueron 8 504. Las indicaciones clínicas evaluadas fueron: trastorno depresivo mayor, neuropatía diabética periférica dolorosa, fibromialgia, trastorno de ansiedad generalizada y trastornos de la vía urinaria baja. La duración de los estudios osciló entre 4 y 12 semanas. En el estudio efectuado en voluntarios sanos los sujetos recibieron dosis crecientes de duloxetina hasta un máximo de 200 mg dos veces por día.

La seguridad cardiovascular se evaluó de acuerdo con los signos vitales y electrocardiográficos y con los efectos adversos espontáneamente referidos por los pacientes. Los parámetros de seguridad se analizaron según la indicación terapéutica y las características demográficas de los pacientes. Se identificaron los efectos adversos cardiovasculares graves y no graves y aquellos que ocasionaron la interrupción del

tratamiento. Del mismo modo, se evaluaron los efectos relacionados con la prolongación del intervalo QTc.

### Resultados

La mayoría de los pacientes eran de sexo femenino y raza blanca y la edad promedio fue de 51 años. Las características demográficas coincidieron con las de la población general que padecía la enfermedad que originó la indicación del tratamiento con duloxetina en cada estudio. Se observaron cambios electrocardiográficos relacionados con el tratamiento con duloxetina. El aumento de la frecuencia cardíaca se asoció con una disminución de los intervalos PR, RR, QRS y QT. Se observaron diferencias significativas entre los grupos para todos los parámetros electrocardiográficos. Por ejemplo, los pacientes tratados con duloxetina presentaron una disminución de los intervalos RR, QRS y QT, en tanto que los sujetos que recibieron placebo mostraron un aumento de éstos. Dichos cambios se relacionaron con modificaciones mínimas de la frecuencia cardíaca y las diferencias no fueron consideradas clínicamente significativas. No se observó un aumento del riesgo en los pacientes menores o mayores de 65 años.

En general, no se observaron cambios significativos de frecuencia cardíaca y de la corrección de Fridericia del intervalo QT (QTcF). Como era de esperar, los pacientes tratados con duloxetina presentaron mayores probabilidades de mostrar un aumento de la frecuencia cardíaca y una disminución del QTcF en comparación con los sujetos que recibieron placebo. No obstante, ninguno de los cambios fue considerado clínicamente relevante. No se obtuvieron datos compatibles con un aumento del QTcF mayor de 500 milisegundos.

Los pacientes tratados con duloxetina presentaron un aumento mínimo de la tensión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo, los cambios de la tensión arterial fueron de naturaleza transitoria. En cuanto al aumento sostenido de la tensión arterial, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con duloxetina y los que recibieron placebo. Tampoco se observaron diferencias respecto de las modificaciones de los signos vitales entre los pacientes mayores y menores de 65 años.

Se analizaron los cambios de la tensión arterial y el riesgo cardiovascular relacionados con el tratamiento con duloxetina a largo plazo. Los pacientes con trastorno depresivo mayor que recibieron la droga durante un año presentaron aumentos de la tensión arterial al inicio y luego se estabilizaron. Esto sugiere que existe la posibilidad de que la tensión arterial aumente levemente luego de los 9 a 12 meses de tratamiento. En los estudios en los cuales participaron pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa se observó una disminución en la media de la tensión arterial al administrar duloxetina. Las diferencias de los valores de tensión arterial sistólica entre los sujetos tratados con duloxetina y los que recibieron placebo no fueron significativas. Si bien se observó un aumento significativo de la tensión arterial diastólica en los pacientes tratados con duloxetina, esto se debería a la disminución de dicho valor entre aquellos que recibieron placebo.

No se detectó un aumento del riesgo de elevación persistente de la tensión arterial aun al tener en cuenta a los pacientes con un aumento de la tensión arterial al inicio del estudio. Los pacientes con hipertensión al inicio del estudio tratados con duloxetina o placebo tuvieron más probabilidades de presentar un aumento sostenido de la tensión arterial en comparación con los sujetos sin hipertensión inicial. Si bien el tratamiento con duloxetina provoca un aumento leve de la tensión arterial, no puede afirmarse que los pacientes con hipertensión preexistente tienen más probabilidades de presentar un aumento persistente de la tensión arterial al recibir la droga en comparación con los sujetos tratados con placebo.

Se evaluó la disminución de la tensión arterial ya que algunos pacientes podrían presentar una hipotensión paradójica al recibir duloxetina. En cuanto a la tensión arterial sistólica, en general no se observaron cambios significativos. Respecto de la tensión arterial diastólica, la cantidad de sujetos tratados con

duloxetina que no presentaron cambios fue similar en comparación con los que presentaron una disminución de los valores. Se evaluó la posibilidad de aparición de hipertensión durante el tratamiento. En general, no se observaron cambios significativos de la tensión arterial sistólica. No obstante, una cantidad levemente superior de sujetos tratados con duloxetina presentaron un aumento de la tensión arterial diastólica en comparación con los que no presentaron cambios. Para los sujetos que recibieron placebo no se observaron diferencias al respecto. En cuanto a la frecuencia cardíaca, la cantidad de pacientes que no presentaron cambios o que presentaron un aumento de los valores fue similar en los grupos que recibieron duloxetina o placebo.

La administración de dosis supratrapéuticas de duloxetina se asoció con un aumento de la tensión arterial sistólica y diastólica al iniciar el tratamiento con 60 mg dos veces por día. Luego la tensión arterial permaneció estable a medida que se efectuaron aumentos adicionales de la dosis hasta llegar a 200 mg dos veces por día. Durante el período de disminución progresiva de la dosis la tensión arterial media en posición supina disminuyó hasta alcanzar valores normales dentro de los 2 días de interrupción del tratamiento. La administración de 60 mg de duloxetina dos veces por día también ocasionó un aumento de la frecuencia cardíaca. Este fue continuo y dosis-dependiente y alcanzó los 12 latidos por minuto por encima de la frecuencia cardíaca inicial al administrar dosis de 200 mg dos veces por día. Los valores se normalizaron al interrumpir el tratamiento. En comparación con lo observado en los pacientes tratados con placebo, la administración de 200 mg de duloxetina dos veces por día no provocó un aumento clínicamente significativo del intervalo QTcF. No se obtuvieron datos que sugieran que la duloxetina altera la repolarización ventricular. Tampoco se detectaron efectos dependientes de la concentración de la droga para el aumento del intervalo QTcF.

Los efectos adversos referidos con una frecuencia significativamente mayor entre los pacientes tratados con duloxetina fueron palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática, aumento de la tensión arterial, aumento de los niveles de colesterol total y extremidades frías. Los pacientes que recibieron placebo presentaron bloqueo auriculoventricular de primer grado, distensión, edema periférico y venas varicosas más frecuentemente en comparación con aquellos tratados con duloxetina. Según la opinión de los investigadores, el edema periférico no fue de causa cardiovascular. Los efectos adversos cardiovasculares que provocaron la interrupción del tratamiento fueron taquicardia y edema periférico. No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con duloxetina o quienes recibieron placebo respecto de la prolongación del intervalo QT. Los efectos adversos cardiovasculares graves fueron infrecuentes, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

### Discusión

De acuerdo con los resultados del presente análisis, la incidencia de anomalías electrocardiográficas no difirió significativamente entre los pacientes tratados con duloxetina y los que recibieron placebo. Si bien la duloxetina provocó cambios de la tensión arterial, en general dichos cambios no resultaron clínicamente significativos. La incidencia de elevación persistente de la tensión arterial fue similar entre ambos grupos y los pacientes con hipertensión preexistente no presentaron aumento sostenido de la tensión arterial al recibir duloxetina. Desde la aprobación de la droga por la *Food and Drug Administration* se informaron pocos casos de crisis hipertensivas, la mayoría de los cuales se presentaron en pacientes con hipertensión previa. La droga ocasiona un aumento leve de la tensión arterial pero no se observaron exacerbaciones de la hipertensión subyacente.

En cuanto a los efectos cardiovasculares de otros antidepresivos, se sabe que los ATC provocan hipotensión ortostática y enlentecimiento de la conducción ventricular con prolongación de los intervalos PR, QRS y QT o muerte súbita debido a *torsade de pointes*. A largo plazo, ciertos ISRS pueden ocasionar bradicardia leve y disminuir la frecuencia cardíaca. También se informaron prolongaciones del intervalo QT, disritmias, síncope e hipotensión ortostática.

Los antidepresivos con acción dual como los IRSN y los ATC serían más efectivos en comparación con los ISRS. Esto se aplicaría también a la duloxetina y a la venlafaxina. Sin embargo, esta última tiene un efecto dosis-dependiente sobre la tensión arterial. Se informó una incidencia significativa de hipertensión al administrar dosis máximas de 375 mg/día de la droga. A diferencia de los ATC, la duloxetina no tiene efectos sobre los receptores alfa adrenérgicos o histamínicos. Además, su unión a proteínas es elevada. En consecuencia, la proporción de droga libre es muy baja como para ejercer efectos sobre la tensión arterial. De acuerdo con lo hallado en el presente análisis, menos del 1% de los pacientes tratados con duloxetina presentó hipotensión ortostática.

Los efectos adversos cardiovasculares del tratamiento fueron limitados. El único efecto adverso informado por más del 1% de los pacientes fueron las palpitaciones. La taquicardia, hipertensión arterial e hipotensión fueron más frecuentes entre los sujetos tratados con duloxetina en comparación con los que recibieron placebo. Los efectos adversos graves fueron infrecuentes sin diferencias significativas al respecto en comparación con los pacientes que recibieron placebo. No se observaron diferencias importantes respecto de los signos vitales, electrocardiográficos o efectos adversos en general al evaluar a los pacientes según la edad. Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de tratar a los ancianos. Por último, la duloxetina no presentaría efectos adversos sobre la repolarización cardíaca.

### Conclusión

La duloxetina es una opción terapéutica segura a nivel cardiovascular para los pacientes con depresión, neuropatía diabética dolorosa y otros trastornos. A diferencia de la mayoría de las drogas utilizadas para tratar dichos trastornos, el riesgo de efectos adversos cardiovasculares asociado con la administración de duloxetina sería mínimo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07730022.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730022.htm)

## 8 - Estado de Animo e Inmunidad Tiroidea Evaluada Mediante Ecografía en el Nivel Primario de Atención

Bunevicius R, Peceliuniene J, Girdler S y colaboradores

University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.; Kaunas University of Medicine, Kaunas, Lituania

[Mood and Thyroid Immunity Assessed by Ultrasonographic Imaging in a Primary Health Care]

*Journal of Affective Disorders* 97(1-3):85-90, Ene 2007

*En el ámbito de la atención primaria puede observarse una asociación entre la autoinmunidad tiroidea, evaluada mediante un método económico como la ecografía, y la presencia de afecciones del estado anímico como la depresión y la ansiedad.*

La depresión y los trastornos de ansiedad son muy prevalentes tanto en la población general como en el contexto de la atención primaria. Se halló una asociación entre los

trastornos del estado de ánimo y la autoinmunidad tiroidea en pacientes con trastornos endocrinos o psiquiátricos así como en la población general. De acuerdo con los resultados de diversos estudios, las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI) se relacionan con los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad aun en ausencia de síntomas clínicos. No obstante, no existen estudios al respecto efectuados en el ámbito de la atención primaria.

Las formas principales de ETAI son la enfermedad de Graves y la tiroiditis. El proceso se caracteriza por la infiltración linfocítica de la glándula y la aparición de autoanticuerpos contra los antígenos tiroideos. Según los estudios anatomopatológicos, hasta el 40% de las mujeres presenta ETAI evidenciada por la infiltración linfocítica de la glándula. Según los resultados de la evaluación de la presencia de anticuerpos tiroideos circulantes, la prevalencia de ETAI en la población femenina llega al 17%. El diagnóstico de ETAI se realiza ante la presencia de anticuerpos antitiroideos séricos. No obstante, algunos pacientes con ETAI no presentan detección positiva de anticuerpos periféricos. En este sentido, el patrón ecográfico hipoecoico de la glándula tiroidea es un indicador sensible de ETAI.

El propósito del presente estudio fue evaluar la asociación entre la autoinmunidad tiroidea, puesta de manifiesto por el hallazgo ecográfico de un patrón hipoecoico, y los síntomas de depresión y ansiedad en el ámbito de la atención primaria.

#### Pacientes y métodos

Participaron 474 pacientes de 52 años de edad promedio, la mayoría de los cuales era de sexo femenino. El 56% de las mujeres eran posmenopáusicas, el 14% de los participantes tenía antecedentes de enfermedades endocrinas y el 14% tenía antecedentes psiquiátricos. El 18% de los pacientes tomaba algún psicofármaco, principalmente benzodiazepinas. Por último, 6 mujeres tenían hipotiroidismo y habían recibido levotiroxina.

Inicialmente se evaluaron las características demográficas y el estado de salud de los participantes. Asimismo, se aplicó un cuestionario de evaluación psiquiátrica, se efectuó una entrevista psiquiátrica y se realizó una evaluación ecográfica de la glándula tiroidea. La presencia de depresión y ansiedad se determinó mediante la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). También se aplicó la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) para evaluar la presencia de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo de acuerdo con los criterios incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado (DSM-IV-TR) y la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). Por último, mediante la evaluación ecográfica se determinó la presencia de un patrón normoecoico o hipoecoico de acuerdo con la densidad de la glándula tiroidea.

#### Resultados

El 12% de los participantes presentaba un trastorno depresivo y el 26% un trastorno de ansiedad, en tanto que el 36% de los pacientes presentó un diagnóstico de trastorno de ansiedad o depresión según el resultado de la MINI. De acuerdo con lo hallado mediante la evaluación ecográfica de la glándula tiroidea, el 26% de los participantes tenía un patrón hipoecoico que indicaba la presencia de una ETAI. En comparación con los hombres, las mujeres presentaron un puntaje superior en las subescalas de depresión y ansiedad de la HADS. Además, los resultados de la MINI indicaron una prevalencia superior de trastorno de ansiedad generalizada y de depresión o trastornos de ansiedad en general entre las mujeres. Asimismo, la prevalencia de patrón tiroideo hipoecoico fue superior entre las mujeres.

Debido a las diferencias significativas del estado endocrino y mental observadas entre las mujeres y los hombres, los datos correspondientes a la inmunidad tiroidea fueron evaluados para cada sexo por separado. En general, los participantes con un patrón hipoecoico tenían una edad significativamente mayor. Las mujeres con dicho patrón presentaban un puntaje

superior en las subescalas de ansiedad y depresión de la HADS en comparación con las mujeres con un patrón tiroideo normoecoico. No obstante, la diferencia del puntaje de depresión desapareció al incluir la edad en el análisis. En cuanto a los hombres, el patrón ecoico no se asoció con los puntajes de la HADS o la prevalencia de los diagnósticos obtenidos mediante la MINI.

A diferencia de las mujeres posmenopáusicas, las premenopáusicas con un patrón tiroideo hipoecoico presentaron una prevalencia elevada de uso de psicofármacos y de depresión según el resultado de la HADS, en comparación con aquellas con un patrón normoecoico. No se hallaron diferencias respecto de la presencia de trastornos mentales según los resultados de la MINI. No obstante, la prevalencia de trastornos de ansiedad o depresión fue superior entre las mujeres premenopáusicas con un patrón hipoecoico en comparación con las mujeres con un patrón normoecoico. No se observaron diferencias significativas respecto del patrón ecoico en la prevalencia de trastornos del estado de ánimo o de uso de psicofármacos entre las mujeres posmenopáusicas.

#### Discusión

De acuerdo con estos resultados, en el ámbito de la atención primaria puede observarse una asociación entre la autoinmunidad tiroidea, evaluada mediante un método económico como la ecografía, y la presencia de afecciones del estado anímico como la depresión y la ansiedad. Esto es especialmente cierto en mujeres premenopáusicas y coincide con lo informado en estudios previos. Recientemente se halló que la hipoecogenicidad tiroidea es un predictor significativo de ETAI. Además, existe una correlación entre este marcador de ETAI y la presencia de anticuerpos antitiroideos.

En un estudio previo se informó que las concentraciones elevadas de anticuerpos antitiroideos en las mujeres premenopáusicas se asocian con una vulnerabilidad especial para la aparición de depresión. En cambio, el estado posmenopáusico y el nivel de hormonas tiroideas no aumentaría el riesgo de depresión. También se demostró que las mujeres que presentan títulos elevados de anticuerpos tiroideos luego del parto o durante la gestación tienen una prevalencia elevada de depresión posparto. Es decir, las hormonas sexuales femeninas estarían involucradas en la relación entre los procesos tiroideos autoinmunes y los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Esto coincide con la variación de la concentración de hormonas tiroideas y del tamaño de la glándula tiroidea según la fase del ciclo menstrual observada en mujeres premenopáusicas.

Las ETAI se asocian frecuentemente con una disfunción tiroidea. Se sugiere que la disfunción tiroidea, aunque sea mínima, puede asociarse con trastornos de ansiedad o del estado de ánimo. No obstante, esto no pudo confirmarse en diversos estudios. Es probable que los responsables de esta disfunción sean los procesos autoinmunes y no la disfunción tiroidea, los cuales subyacerían a la comorbilidad con los trastornos del estado de ánimo. Es decir, la inmunidad tiroidea per se podría predecir la aparición de un trastorno del estado de ánimo.

En pacientes eutiroideos se halló una prevalencia elevada de anomalías de la perfusión cerebral y de ansiedad o depresión ante la presencia de tiroiditis autoinmune. Dichas anomalías de la perfusión se asemejaban a las observadas en pacientes con encefalopatía de Hashimoto y sugieren que el cerebro tiene un papel importante en las ETAI. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

#### Conclusión

La autoinmunidad tiroidea se relaciona con la presencia de trastornos del estado de ánimo en los pacientes asistidos en el ámbito de la atención primaria. Los efectos son específicos de sexo y en las mujeres son más notorios antes de la menopausia.

## 9 - La Escala de Estigmatización: Creación de un Indicador Estandarizado del Estigma de la Enfermedad Mental

King M, Dinos S, Serfaty M y colaboradores

Department of Mental Health Sciences, Royal Free and University College Medical School, Londres, Reino Unido

[*The Stigma Scale: Development of a Standardised Measure of the Stigma of Mental Illness*]

*British Journal of Psychiatry* 190:248-254, Mar 2007

*El estigma relacionado con la enfermedad mental puede determinar el modo y la posibilidad de búsqueda de ayuda por parte de los sujetos con problemas de salud mental. Asimismo, permite estimar el nivel de compromiso con el tratamiento y las consecuencias de sus problemas.*

El estigma es la evaluación negativa de un sujeto debido a la presencia de ciertas características étnicas o de salud, entre otras. Este prejuicio tiene consecuencias sociales, políticas, económicas y psicológicas negativas. El objetivo de los autores fue diseñar un parámetro de medición del estigma de la enfermedad mental acorde con las experiencias y puntos de vista de los usuarios de los servicios de salud mental y su relación con la autoestima. Los autores propusieron la existencia de una correlación negativa entre la autoestima y el estigma.

### Pacientes y métodos

Se incorporaron al estudio 193 sujetos de diversas edades y razas que padecían trastornos mentales y utilizaban diferentes servicios de salud mental del norte de Londres. Se evaluaron las características demográficas, el momento en que aparecieron los problemas mentales, el diagnóstico recibido de parte de un especialista en salud mental, su naturaleza y en qué momento, el tratamiento recibido y el modo de admisión en el hospital.

A continuación se aplicaron la *Stigma Scale* y la *Self-Esteem Scale*. En la *Stigma Scale* se incluyeron 42 puntos sobre la estigmatización relacionada con la enfermedad mental desarrollados a partir de los datos obtenidos de 46 usuarios de servicios de salud mental reclutados en un estudio previo. Para la mayoría de los pacientes, el estigma constituyó una preocupación significativa. Los sujetos psicóticos o con dependencia de drogas fueron los que refirieron sentimientos y experiencias de estigmatización y los que se vieron más afectados. Los pacientes con depresión, ansiedad o trastornos de la personalidad informaron más preocupación respecto de las actitudes de condescendencia y percibieron el estigma aun ante la ausencia de discriminación manifiesta. No obstante, las experiencias no fueron negativas en su totalidad y los sujetos emplearon diferentes estrategias para proteger su autoestima y mantener un concepto positivo de sí mismos.

La *Self-Esteem Scale* tiene validez y confiabilidad elevadas con diferentes determinaciones de bienestar y autoeficacia. El cuestionario se incluyó con el propósito de estudiar la relación entre el estigma y la autoestima. A continuación se evaluó el patrón de distribución de las respuestas de ambas escalas. El objetivo fue identificar los ítem con una variación mínima de respuesta que no serían de utilidad para distinguir a los sujetos con diferentes experiencias de estigmatización.

### Resultados

En total participaron 109 hombres, 82 mujeres y 2 individuos que no especificaron su sexo. La edad media fue 42.9 años. Se solicitó a 93 sujetos que completasen un primer cuestionario en dos oportunidades. No obstante, sólo 60 lo hicieron en tanto que los 33 restantes lo completaron una sola vez. No se observaron diferencias significativas entre los sujetos que completaron el cuestionario una vez y los que lo hicieron dos veces.

La mayoría de los participantes eran de raza blanca. El 17% tenía un empleo, 34% tenían licencia por enfermedad, 20% no tenían empleo, 1% eran amas de casa y el resto no fue capaz de responder a la pregunta. La mayoría de los pacientes eran esquizofrénicos, bipolares, depresivos o padecían un trastorno de ansiedad combinado con depresión. Asimismo, en general cada paciente había recibido más de un diagnóstico psiquiátrico y el 67.5% estaba de acuerdo con el diagnóstico recibido. Un tercio de los sujetos habían sido internados en una institución psiquiátrica de manera forzosa.

Las respuestas correspondientes a todos los ítem estuvieron distribuidas de un modo razonablemente uniforme. En consecuencia, ninguno de ellos fue excluido debido a este criterio. No obstante, se excluyeron 7 ítem por cuestiones de fiabilidad *test-retest*. Se llevó a cabo un análisis de factor y, como resultado, se obtuvieron tres factores. El primero de ellos se rotuló discriminación y estuvo compuesto por 13 afirmaciones en la hostilidad percibida o la pérdida de oportunidades debido a prejuicios. El segundo factor estuvo integrado por 10 afirmaciones principalmente relacionadas con manifestaciones sobre la enfermedad mental. El tercer y último factor estuvo compuesto por afirmaciones relacionadas con aspectos positivos de la enfermedad mental como el convertirse en una persona más comprensiva.

Los puntajes medios de las subescalas correspondientes a los 3 factores mencionados fueron 29.1, 24.7 y 8.8, respectivamente. El puntaje total medio de la *Stigma Scale* fue 62.6. Los puntajes medios de las subescalas presentaron una correlación más elevada con la *Stigma Scale* que con las subescalas. Es decir, cada subescala capturó aspectos diferentes del estigma. Los puntajes de la *Self-Esteem Scale* se correlacionaron negativamente con el puntaje total de la *Stigma Scale* y con los puntajes de las subescalas.

### Discusión

Se confeccionó una escala autoadministrada breve para medir el estigma de la enfermedad mental sobre la base de las experiencias y sentimientos de prejuicio y discriminación de los propios pacientes. La realización del cuestionario demoró de 5 a 10 minutos y su contenido fue similar en comparación con la *Internalised Stigma of Mental Illness Scale* creada en 2003. La identificación del estigma bajo la forma de discriminación real y discriminación temida no es nueva. Ambas formas de estigma pueden coexistir sin importar si el individuo tiene sentimientos de autocompasión o inferioridad.

El estigma establecido se corresponde con los episodios de discriminación contra los enfermos mentales y puede involucrar la pérdida de oportunidades laborales y las reacciones negativas de parte de familiares, amigos y profesionales de la salud. También puede observarse en actitudes y conductas sutiles de condescendencia. Un individuo puede percibir el estigma y verse afectado en ausencia de discriminación directa. Algunos sujetos son incapaces de disimular que padecen una enfermedad mental. No obstante, para la mayoría de los que pueden hacerlo el tema central es cómo manejar la información sobre su enfermedad.

El sentimiento de estigma es una visión negativa del estar mentalmente enfermo que provoca conductas de ocultamiento de la enfermedad. No obstante, la oposición a revelar la enfermedad es habitual en ausencia de sentimientos de vergüenza o desazón, y sería el resultado del temor a ser juzgado por los demás y de la evitación de situaciones desagradables y prejuicios. Esto también puede observarse con relación a la orientación sexual. En consecuencia, se asume que el temor a ser descubierto siempre resulta del sentimiento de estigma. De acuerdo con los resultados del presente estudio, los sujetos que creen que son más empáticos debido a que padecen una enfermedad se verían menos afectados por la estigmatización.

La asociación entre el estigma y la autoestima se discutió durante décadas. Sin embargo, la mayoría de los estudios al respecto fueron especulativos debido a que no se identificó un modo sencillo para evaluar la relación entre ambos

constructos. El puntaje de la *Stigma Scale* y sus subescalas se correlacionó negativamente con la autoestima global. Esto confirma la hipótesis de los autores acerca de la existencia de una relación negativa entre el aumento de la autoestima y el nivel elevado de percepción de estigma.

El estigma relacionado con la enfermedad mental puede determinar el modo y la posibilidad de búsqueda de ayuda por parte de los sujetos con problemas de salud mental. Asimismo, permite estimar el nivel de compromiso con el tratamiento y las consecuencias de sus problemas. Según refieren los autores, la escala creada puede contribuir a una mejor comprensión de los procesos que afectan la búsqueda de ayuda, la respuesta al tratamiento y las consecuencias de la enfermedad mental.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07730018.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730018.htm)

## 10 - Metformina como Tratamiento Adyuvante para el Control del Peso Corporal y las Alteraciones Metabólicas Durante la Administración de Olanzapina: Estudio Multicéntrico, a Doble Ciego, Controlado con Placebo

Baptista T, Rangel N, Araujo de Baptista E y colaboradores

Los Andes University Medical School, Mérida; Psychiatric Institute «Dr. Raúl Castillo», San Cristóbal, Venezuela

[Metformin as an Adjunctive Treatment to Control Body Weight and Metabolic Dysfunction during Olanzapine Administration: A Multicentric, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial]

Schizophrenia Research 93(1-3):99-108, Jul 2007

*Los pacientes tratados con olanzapina y metformina perdieron 1.4 ± 3.2 kg luego de 12 semanas de tratamiento, en tanto que aquellos que recibieron olanzapina y placebo mantuvieron un peso estable (-0.18 ± 2.8 kg).*

Existe una preocupación creciente acerca de la excesiva ganancia de peso y las alteraciones metabólicas asociadas al uso de algunos antipsicóticos de segunda generación. La olanzapina, de gran eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, se relaciona con un aumento significativo de peso desde 0.9 kg/mes hasta 6 a 10 kg o más luego de un año de tratamiento. El estudio CATIE informó que el 30% de los pacientes con esquizofrenia tratados con olanzapina aumentaron 7% o más del peso registrado al comienzo de la investigación. Es necesario, por lo tanto, encontrar estrategias farmacológicas y no farmacológicas que logren un control óptimo del peso corporal durante el tratamiento con olanzapina. El uso de esta droga y de clozapina también puede asociarse con alteraciones metabólicas, lipídicas y de los carbohidratos, y probablemente con un estado procoagulante.

Existe evidencia limitada acerca de la capacidad de la nizatidina (un bloqueante H<sub>2</sub>), amantadina (un antagonista NMDA), reboxetina (un antidepressivo noradrenérgico), sibutramina (un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y del topiramato (un antiepiléptico) para inducir una pérdida moderada de peso en los pacientes tratados con olanzapina. La eficacia de estas alternativas farmacológicas no es concluyente, debido a la falta de estudios clínicos aleatorizados y a la pequeña muestra de pacientes estudiados. La metformina es un fármaco prometedor ya que mejora el control de la glucemia y promueve una pérdida de peso moderada, tanto en la población diabética como en la no diabética.

Cuatro estudios publicados evaluaron los efectos de la metformina en pacientes psiquiátricos. En el primero, un estudio controlado con placebo y cruzado, la droga no fue

efectiva para disminuir el peso en mujeres obesas en tratamiento prolongado con antipsicóticos convencionales. En el segundo, un estudio abierto realizado en niños y adolescentes que recibían diferentes psicofármacos, se observó una pérdida de peso significativa luego de la administración de metformina. En el tercero, un estudio aleatorizado con 40 pacientes hospitalizados con esquizofrenia, el incremento del peso fue similar en los sujetos tratados con olanzapina y metformina o con olanzapina y placebo, luego de 14 semanas de tratamiento. En el último, un estudio a doble ciego controlado con placebo de 16 semanas de duración, con una muestra de 39 pacientes de 10 a 17 años los cuales habían aumentado más de 10% de su peso tras el inicio del tratamiento con olanzapina, risperidona o quetiapina, el peso se estabilizó en los sujetos que recibieron metformina mientras que los que recibieron placebo continuaron ganando peso.

El objetivo de los autores fue ampliar los resultados de los estudios previos mediante la evaluación del efecto de la metformina sobre el peso corporal de adultos en tratamiento prolongado con olanzapina.

### Métodos

Este estudio multicéntrico, de 12 semanas de duración, se realizó con pacientes psiquiátricos mayores de 18 años, tanto ambulatorios como hospitalizados, sin enfermedades médicas crónicas concomitantes, con una evaluación física y de laboratorio normal, y en tratamiento con olanzapina. Se brindó información sobre la alimentación y el ejercicio físico para controlar el aumento de peso corporal al comienzo del estudio.

Se seleccionaron 60 pacientes hospitalizados y 20 ambulatorios. Del total de sujetos seleccionados, 76 presentaban esquizofrenia, y 4 trastorno bipolar. El diagnóstico psiquiátrico fue realizado por el psiquiatra investigador o por una trabajadora social utilizando la *Structured Clinical Interview for the DSM-IV*. Se observó una gran variabilidad en la magnitud de la ganancia de peso luego de iniciado el tratamiento con olanzapina, con una media de 3.3 kg y un rango de 0 a 24 kg (0 a 36.4% de la línea de base).

El promedio de duración del tratamiento con olanzapina antes de iniciar el estudio fue de 6.7 meses, con un rango de 4 a 84 meses. La media de la dosis diaria de la droga fue de 10.3 mg (5 a 20 mg). Esta dosis se mantuvo estable a lo largo del estudio en la mayoría de los pacientes. Un incremento transitorio de 2.5 a 5 mg/día fue necesario en 3 sujetos.

Se asignó de manera aleatoria a los participantes a recibir 850 a 2 550 mg/día de metformina (se ajustó a partir de la dosis que no produjera hipoglucemia y según la tolerancia individual al malestar gastrointestinal) o placebo.

Los ajustes de dosis necesarios fueron realizados por el coordinador del estudio, el cual fue el único miembro del equipo que conocía los tratamientos individuales. La metformina se inició con 850 mg/día y se tituló hasta la dosis máxima en 4 semanas, según la tolerancia individual.

El estado mental se evaluó con la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS).

La pérdida de peso fue la principal medida de eficacia.

### Resultados

Una fuerte motivación para lograr una mejoría en el peso corporal se observó en la mayoría de los pacientes, los cuales espontáneamente incrementaron su actividad física y se inscribieron en programas de alimentación saludable.

La metformina fue bien tolerada en su dosis máxima. La BPRS no varió de manera significativa con ninguno de los tratamientos implementados. Siete pacientes abandonaron el estudio por cambio de lugar de residencia y un paciente debido a que requirió tratamiento antipsicótico combinado.

El grupo tratado con metformina perdió 1.40 ± 3.2 kg luego de las 12 semanas de tratamiento, mientras que el grupo que recibió placebo perdió 0.18 ± 2.8 kg. El índice de masa corporal (IMC) presentó una disminución pequeña pero significativa, que no se evidenció en el grupo placebo. La circunferencia abdominal no se modificó en ninguno de los dos grupos. Los

niveles de glucosa y de insulina, y el índice de resistencia a insulina (HOMA-IR) se mantuvieron estables en el grupo tratado con metformina, mientras que la insulina y el HOMA-IR se incrementaron en el grupo placebo. Inesperadamente, los niveles de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ) se incrementaron en ambos grupos. Los niveles de leptina presentaron una tendencia a la disminución con la administración de metformina y permanecieron estables con placebo. Los niveles de cortisol mostraron una tendencia al aumento en ambos grupos. Los valores de hormona de crecimiento no presentaron diferencias en los dos grupos estudiados. La metformina no tuvo un impacto positivo en el perfil lipídico. Sin embargo, los niveles de LDL presentaron una tendencia al aumento y los de HDL disminuyeron significativamente en el grupo tratado con metformina. Las concentraciones de fibrinógeno se incrementaron en ambos grupos de tratamiento, pero esto sólo fue significativo en el grupo tratado con metformina. Los niveles de proteína C-reactiva (PCR) no cambiaron con la administración de metformina y presentaron una tendencia a la disminución luego de la administración de placebo.

### Discusión

La prevención y el tratamiento del aumento excesivo de peso y las alteraciones metabólicas producidas por los antipsicóticos de segunda generación son una prioridad en la práctica clínica actual. La educación nutricional, la actividad física programada y la selección personalizada del fármaco de segunda generación son factores clave para lograrlo. La ayuda de medicamentos adicionales será necesaria en aquellos pacientes sin adhesión al tratamiento o en sujetos con un alto riesgo de desarrollar disfunción metabólica. Entre los agentes farmacológicos que podrían ser potencialmente útiles, la metformina presenta un perfil de seguridad y eficacia favorable para el control de las alteraciones metabólicas.

En este estudio, los autores seleccionaron pacientes altamente motivados para prevenir o perder el peso corporal excesivo y evitar el desequilibrio de los carbohidratos y de los lípidos durante el tratamiento con olanzapina. En realidad, la mayoría de los sujetos cumplieron las recomendaciones para alcanzar un estilo de vida saludable. En consecuencia, el grupo placebo mantuvo su peso corporal y los niveles de leptina y de lípidos fueron estables. Sin embargo, el HOMA-IR se incrementó significativamente como consecuencia del aumento de los niveles de insulina. La administración de metformina se asoció con un descenso modesto pero significativo de peso y un descenso significativo de los niveles de leptina. Los niveles de glucosa y de insulina y, por lo tanto, el HOMA-IR se mantuvieron estables con la metformina.

Las características de los estudios previos sobre la administración de metformina en pacientes psiquiátricos no permitieron realizar una comparación apropiada con los resultados obtenidos por los autores. No se ha publicado hasta el momento otro estudio en el que se considere el control del peso corporal con otros fármacos antidiabéticos durante el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

Fuera del campo psiquiátrico, la metformina ha sido utilizada en el control del peso corporal desde 1965. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con diabetes tipo 2, con intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia o síndrome de ovarios poliquísticos, y una minoría en sujetos con obesidad primaria. La mayoría de estos estudios presentan una duración mayor de 12 semanas y algunos se prolongaron hasta por 4 años. En general, el impacto de la metformina sobre el peso corporal es modesto, si la administración del fármaco no se acompaña de una dieta. Además, su falta de efecto en la disminución de la obesidad abdominal ha llevado a que varios expertos afirmen que la metformina no es una droga útil para el descenso de peso.

La disminución de peso en el grupo tratado con metformina en este estudio (-1.4 kg), a pesar de ser modesta, puede ser relevante debido a la estabilidad del peso corporal en el grupo placebo (-0.18 kg). Parecería que estos últimos pacientes alcanzaron una meseta en la ganancia de peso corporal, debido al cambio en su estilo de vida. Además, el descenso de

peso corporal inducido por la metformina se produjo en sujetos con un peso corporal estable y podría ser aun mayor en otras poblaciones clínicas como, por ejemplo, en sujetos con un IMC elevado. El estudio presentado por los autores incluía pocos pacientes con estas características. La edad es otra variable potencial que podría influenciar los efectos de la metformina, debido a que este agente presenta menos efectos positivos sobre el metabolismo de la glucosa en ancianos. Sin embargo, no se encontró una correlación significativa entre el cambio en el peso y la edad luego de la administración de metformina.

Por otro lado podría considerarse que un estudio clínico de 12 semanas no es lo suficientemente largo como para lograr una pérdida de peso significativa.

Sólo los cambios en los niveles de leptina y en el peso corporal se correlacionaron positivamente en los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, según los autores, esto era esperable debido al efecto del aumento de peso sobre los niveles de leptina.

Se observó una correlación negativa en los cambios del peso corporal y el puntaje de la BPRS en el grupo tratado con metformina. Se ha sugerido un correlato positivo entre la ganancia de peso corporal y la mejoría clínica tras el uso de antipsicóticos, pero éste no se ha comprobado.

El índice HOMA-IR se mantuvo estable con la administración de metformina, pues ésta disminuye la resistencia a insulina. La  $HbA_{1c}$  se incrementó en ambos grupos. Este hallazgo contradictorio sugiere que, a pesar del uso de metformina, la olanzapina continúa actuando sobre el metabolismo glucídico.

Un objetivo secundario fue la evaluación de los niveles de cortisol y de hormona de crecimiento. Los cambios en los niveles de estas hormonas no fueron significativos. Por ende, el deterioro de la sensibilidad a la insulina en el grupo placebo, y su estabilidad en el grupo tratado con metformina, no se explicó por diferencias en las concentraciones sanguíneas de estas sustancias.

Otro objetivo secundario fue evaluar el impacto de la metformina en los marcadores de disfunción endotelial (PCR) y el estado procoagulante (fibrinógeno). Esta última variable aumentó en ambos grupos, lo cual sugiere que la olanzapina induce un estado procoagulante. La PCR no fue afectada por la administración de metformina.

Según los autores, en una población psiquiátrica heterogénea con respecto al IMC basal, la duración del tratamiento con olanzapina y la ganancia de peso corporal previa al estudio, la metformina induce una pérdida de peso pequeña pero significativa, una reducción de los niveles de leptina y un índice HOMA-IR estable.

Las inconsistencias halladas en las diferentes variables evaluadas pueden deberse a la heterogeneidad del IMC basal y la ganancia de peso previa al tratamiento con olanzapina. Los autores afirman que la metformina no es una droga potente para disminuir de peso; sin embargo, dada la estabilidad en el peso de los pacientes del grupo control la disminución inducida por ella es clínicamente relevante. Además, la metformina previene de manera significativa un deterioro adicional en el índice de resistencia a la insulina.

Debido a que el aumento de peso durante la administración de olanzapina puede atribuirse a un incremento del apetito, y la metformina parece poseer efectos anorexígenos, es posible que se requiera una administración prolongada para generar una mayor pérdida de peso y cambios positivos en el perfil lipídico. Esto se ha comprobado en estudios realizados en pacientes sin enfermedad psiquiátrica.

En conclusión, es una práctica establecida la administración de metformina como intervención de prevención secundaria (intento precoz de detener el avance de una enfermedad) y terciaria (limitar el daño que produce una enfermedad); pero no está claro si la droga debe utilizarse como una herramienta de prevención primaria en psiquiatría (prevenir el desarrollo de una enfermedad). Según los autores, sería recomendable su uso en sujetos con antecedentes personales o familiares de obesidad o alteraciones metabólicas, y en pacientes con aumento rápido de peso desde el inicio del tratamiento con olanzapina.

