

Artículos seleccionados

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

2 - Café, Estrés y Cortisol en el Personal de Enfermería

Harris A, Ursin H, Murison R, Eriksen H

Unifob Health, Bergen, Noruega

[Coffee, Stress and Cortisol in Nursing Staff]

Psychoneuroendocrinology 32(4):322-330, May 2007

Los niveles vespertinos de cortisol se relacionarían con la tensión cotidiana y asociada con el estado de salud. El aumento de dichos niveles indicaría una falta de recuperación luego del trabajo y una activación sostenida.

Según la teoría de la activación cognitiva del estrés, la respuesta de estrés es sinónimo de activación y debe ser considerada un sistema de alarma. La activación se observa cuando la realidad percibida no coincide con lo que el organismo espera. La respuesta al estrés afecta la bioquímica cerebral y los sistemas inmunitario, endocrino y vegetativo. Los componentes principales de la respuesta al estrés son el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y el sistema nervioso simpático.

Las hormonas relacionadas con la respuesta al estrés favorecen la adaptación al organismo. No obstante, a largo plazo pueden tener un efecto deletéreo. El cortisol es una de las hormonas del estrés más importantes. Presenta un ritmo circadiano con un pico matutino. El aumento de sus niveles basales indica una activación sostenida. La respuesta del cortisol al despertar (RCD) se define como el período de actividad secretoria de cortisol durante los 45 a 60 minutos inmediatamente luego del despertar. Es un marcador estable de actividad biológica del eje HHS que puede emplearse para medir el nivel de presión psicológica cotidiana. Previamente se informó que existe una relación entre el nivel de cortisol y el estrés laboral, entre otros factores. Asimismo, el aumento de la RCD se relaciona con la presencia de síntomas depresivos, en tanto que su disminución se asocia con el agotamiento.

Los niveles de cortisol están influenciados por numerosos factores como la edad, el sexo, el uso de anticonceptivos orales y el consumo de café, tabaco y alcohol, entre otros. Los niveles vespertinos de cortisol se relacionarían con la tensión cotidiana y asociada con el estado de salud. El aumento de dichos niveles indicaría una falta de recuperación luego del trabajo y una activación sostenida.

En el presente estudio se evaluó la relación entre el nivel salival de cortisol, el estrés laboral, la carga laboral y el estado de salud en un grupo de mujeres que trabajaban en asistencia sanitaria. Sobre la base del concepto de necesidad de recuperación luego del trabajo, los autores propusieron que existe una relación entre el aumento de la carga y del estrés laboral y el perfil más plano de secreción de cortisol. Dicho perfil consistiría en un aumento de los niveles matutinos, una respuesta atenuada ante el estrés y un aumento de los niveles vespertinos. Asimismo, los investigadores plantearon la hipótesis de que las participantes con más quejas relacionadas con el estado de salud o una peor calidad de vida presentarían niveles vespertinos superiores de cortisol.

Métodos

Participaron 44 mujeres con una edad media de 48 años que trabajaban en hogares de ancianos. El cortisol salival diurno se midió mediante un método estandarizado. Se tomaron 5 muestras de saliva durante 2 días consecutivos de trabajo al despertar, a los 30 y 45 minutos del despertar, a las 3 de la tarde y a las 11 de la noche.

Se aplicó un cuestionario para evaluar las variables demográficas, el tabaquismo, el consumo de café y de alcohol y el uso de anticonceptivos orales. También se valoró el índice de masa corporal, el estado de salud, las variables físicas y psicológicas relacionadas con el trabajo, la organización de este último, el apoyo social y las relaciones familiares, y los recursos individuales de afrontamiento.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el *Short-Form 36* (SF-36). Las quejas subjetivas relacionadas con la salud se midieron mediante el *Subjective Health Complaint Inventory* (SHC). El estrés laboral se evaluó con el *Cooper Stress Index* (CSI). El afrontamiento se valoró con el *Instrumental Mastery Oriented Coping factor* (IMOC). El cuestionario *Effort/Reward Imbalance at Work* se empleó para medir la carga laboral, los esfuerzos y las recompensas. También se evaluaron las demandas laborales, la capacidad de toma de decisiones en el trabajo y el apoyo social.

Resultados

Respecto de los factores incluidos en el SF-36, se halló una correlación positiva entre el funcionamiento físico, el estado de salud general, la vitalidad y la disminución del nivel de cortisol. También se encontró una correlación negativa entre la vitalidad y los niveles vespertinos de cortisol. No se observaron correlaciones significativas adicionales. En general, la calidad de vida relacionada con la salud informada por la población estudiada fue buena.

La libertad para tomar decisiones laborales se correlacionó positivamente con el nivel matutino de cortisol. El poder de decisión se correlacionó positivamente con los niveles de cortisol al despertar y con la disminución de dichos niveles durante el día. En cambio, se correlacionó negativamente con la RCD y con los niveles vespertinos de cortisol. El apoyo social se correlacionó en forma positiva con la RCD. No se observó una asociación significativa entre los niveles de cortisol, el desequilibrio entre los esfuerzos y la recompensa y el estrés laboral.

Se observó una correlación positiva entre el afrontamiento y la disminución del nivel de cortisol durante el día y una correlación negativa entre el afrontamiento y el nivel vespertino de la hormona. El consumo de café se correlacionó negativamente con el nivel de cortisol al despertar y la disminución de dicho nivel durante el día. El consumo de tabaco se correlacionó en forma negativa con el nivel de cortisol al despertar y positivamente con la RCD. Por último, se halló una correlación negativa entre el índice de masa corporal y la RCD.

De acuerdo con los resultados del análisis de regresión efectuado, el café, el tabaco y la libertad y autoridad para tomar decisiones se asociaron significativamente con el nivel de cortisol al despertar. Asimismo, el tabaco, el índice de masa corporal, la autoridad para tomar decisiones y el apoyo social se asociaron significativamente con la RCD. El café, el funcionamiento físico, la salud general, la vitalidad, la autoridad para tomar decisiones y el afrontamiento se asociaron significativamente con el nivel de cortisol al despertar. No obstante, el consumo de café aislado dio cuenta del 8.4% de la varianza del descenso de los niveles de cortisol durante el día.

El consumo de café, la vitalidad, la autoridad para la toma de decisiones y el afrontamiento se relacionaron significativamente con el nivel vespertino de cortisol. El consumo de café aislado representó el 15.2% de la varianza de los niveles de cortisol vespertinos. En conjunto, el consumo de café, la vitalidad, la autoridad de decisión y el afrontamiento dieron cuentas del 22.2% de la varianza de los niveles vespertinos de cortisol.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, no existe relación entre los factores psicosociales asociados con el trabajo y los niveles matutinos de cortisol. La única variable que adquirió una importancia significativa en el análisis efectuado fue el tabaquismo. No obstante, se registraron hallazgos significativos respecto de los niveles de cortisol durante el resto del día. La disminución de los niveles de cortisol durante el día se relacionó con el poder de decisión, el funcionamiento físico, el estado de salud general, la vitalidad y el consumo de café. En cuanto a los niveles vespertinos, la única variable significativamente relacionada fue el poder de decisión y el consumo de café.

El hallazgo más llamativo del presente estudio es el efecto del consumo de café. Dicha variable dio cuentas del 8.4% de la disminución de los niveles de cortisol durante el día y del 15.2% del nivel vespertino de la hormona. El café es un agente activador y estimulante. Si bien se sabe que la cafeína activa el eje HHS, los mecanismos subyacentes a dicha activación aún no se definieron completamente. El efecto estimulador de la cafeína afecta el sueño y dura horas. El consumo de café durante el día podría prolongar el período de activación y afectar el proceso de recuperación.

Los estudios anteriores acerca del efecto del consumo de café sobre los niveles de cortisol arrojaron resultados heterogéneos. En algunos trabajos se informó que el café aumenta la secreción de cortisol, en tanto que en otros no se detectó relación alguna.

También se halló que existe una adaptación al consumo de café, con una disminución de la respuesta de secreción de cortisol ante la ingesta diaria. La interacción entre la cafeína y el estrés o la activación puede mejorar el desempeño. No obstante, tiene efectos negativos sobre la tensión arterial o, como se verificó en el presente estudio, sobre el proceso de recuperación. También se informó que el consumo moderado de café disminuye el riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres jóvenes, con lo cual el efecto sobre el estado de salud sería beneficioso.

Las situaciones de estrés sostenido pueden provocar una activación duradera e imposibilitar la recuperación. En el presente estudio se halló una relación entre el puntaje elevado relacionado con el poder de decisión y la disminución del nivel vespertino de cortisol. Esto sería un indicador de recuperación insuficiente y coincide con lo hallado en estudios anteriores.

Conclusión

El aumento de los niveles vespertinos de cortisol se relaciona con el consumo de café y la disminución del poder de decisión. La recuperación inadecuada luego de una jornada laboral puede ser un factor importante para la relación entre la activación sostenida y los procesos patológicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92287

3 - ¿El Aumento del Nivel de Cortisol al Despertar es una Respuesta al Despertar?

Wilhelm I, Born J, Wüst S y colaboradores

University of Trier, Trier; University of Lübeck, Lübeck, Alemania

[Is the Cortisol Awakening Rise a Response to Awakening?]

Psychoneuroendocrinology 32(4):358-366, May 2007

Los niveles de cortisol aumentan rápidamente al despertar. Esta respuesta puede detectarse en el 75% de los individuos sanos y presenta una estabilidad razonable a lo largo del tiempo.

El eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) tiene un control circadiano. Esto se asocia con un ritmo diario oscilatorio de secreción de cortisol. No obstante, la exposición al estrés puede superponerse con este ritmo circadiano. El cortisol tiene un efecto generalizado en el organismo y afecta los sistemas cognitivo y conductual del sistema nervioso central. Además, existen diferentes enfermedades como la depresión y el trastorno por estrés postraumático que se caracterizan por la alteración del eje HHS. La evaluación de las alteraciones del eje HHS se dificulta debido a la variabilidad interindividual e intraindividual que lo caracteriza.

Los niveles de cortisol aumentan rápidamente al despertar. La medición repetida de dicho aumento puede resultar útil para evaluar la actividad corticosuprarrenal. De acuerdo con lo hallado en estudios anteriores, este aumento matutino de cortisol se ve reflejado en los niveles salivales de la hormona. Estos aumentan 50% a 75% dentro de los 30 a 45 minutos del despertar. Esta respuesta puede detectarse en el 75% de los individuos sanos y presenta una estabilidad razonable a lo largo del tiempo. Se informó la influencia del sexo, ya que las mujeres presentarían una disminución más tardía de los niveles de cortisol en comparación con los hombres. No obstante, el pico sería similar para ambos sexos. En cuanto a la influencia de la edad, los resultados son heterogéneos.

Las psicopatologías afectarían significativamente el pico matutino de cortisol. Se halló una asociación positiva con el estrés crónico, el neuroticismo y la depresión. En cambio, la mala calidad de sueño en pacientes con insomnio primario, el dolor persistente posquirúrgico, el agotamiento, la fatiga crónica, el trastorno por estrés postraumático y la experiencia de una pérdida temprana se asociarían con una disminución del pico de cortisol al despertar. En pacientes con daño del hipocampo o amnesia global se informó la ausencia total de dicha respuesta.

En la mayoría de los estudios, el cortisol salival se mide luego de la recolección de la muestra en el hogar de los participantes. Esto no permite analizar el aumento de cortisol al despertar de un modo controlado. Se asumió que el incremento del nivel matutino de cortisol es una respuesta neuroendocrina al despertar, la cual se denominó "respuesta de cortisol al despertar" (RCD). Sin embargo, esta hipótesis no fue evaluada adecuadamente hasta el momento. No se sabe a ciencia cierta si el aumento del nivel de cortisol es una respuesta real al despertar o representa una continuación del aumento circadiano de los niveles de la hormona durante la segunda mitad de la noche. A diferencia de este aumento circadiano, la existencia de una RCD implica una superposición con el ritmo circadiano. El objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia del despertar matutino sobre el aumento de los niveles de cortisol de manera separada de los efectos circadianos.

Pacientes y métodos

Participaron 60 estudiantes sanos de sexo masculino con ciclos sueño vigilia regulares. Durante los 6 días previos al inicio del estudio, los participantes debían acostarse entre las 11 de la noche y la 1 de la madrugada, y levantarse entre las 7 y las 9 de la mañana. Luego, pasaron una noche de adaptación en el laboratorio del sueño. Iniciado el ensayo en este recinto, se

tomaron muestras de sangre durante el sueño y al despertar y se efectuaron estudios polisomnográficos. También se tomaron muestras de saliva al despertar. Antes del estudio se solicitó a los participantes que recolectaran durante 2 días muestras de saliva en el momento de despertarse. Los análisis de laboratorio incluyeron la medición de los niveles de cortisol salival, cortisol sérico total, corticotropina (ACTH) plasmática. Por último, se evaluaron las características del sueño.

Resultados

Los resultados de los parámetros del sueño evaluados resultaron similares a los provenientes de estudios previos similares efectuados en jóvenes sanos. Se halló un aumento significativo del cortisol salival y sérico a los 30 minutos del despertar. En coincidencia, los niveles de ACTH aumentaron significativamente a los 15 minutos del despertar. Como era de esperarse, los niveles de cortisol plasmático y de ACTH durante la primera mitad de la noche fueron muy bajos, con un aumento progresivo hasta el despertar. Las concentraciones plasmáticas de ambas hormonas aumentaron de manera escalonada dentro de la primera hora del despertar. En tanto que el pico de ACTH se observó a los 15 minutos, el de cortisol tuvo lugar a los 30 minutos del despertar, aproximadamente. Luego, ambos valores disminuyeron. El efecto incremental del aumento de los niveles de cortisol y ACTH luego del despertar fue significativo respecto de la tendencia lineal de aumento durante la noche.

Se evaluó la asociación entre el aumento de cortisol al despertar y la actividad nocturna previa del eje HHS. Para ambas hormonas se observó que el nivel más elevado durante la noche se asoció significativamente con un aumento atenuado luego del despertar. Asimismo, se observó una asociación negativa significativa entre el aumento de los niveles séricos de cortisol luego de despertar y el nivel detectado inmediatamente antes del despertar. En cuanto a la ACTH, la asociación correspondiente no alcanzó significación estadística. También se observó una relación negativa entre el nivel nocturno medio de cortisol y el nivel de la hormona al despertar. El pico plasmático máximo de ACTH luego del despertar se asoció positivamente con el nivel salival máximo de cortisol y con la concentración sérica de cortisol luego del despertar.

En cuanto a la evaluación de los niveles de cortisol salival en las muestras recolectadas en el hogar de los participantes, se halló un aumento significativo de los niveles de la hormona luego del despertar. No se detectaron diferencias significativas entre dicho parámetro y el evaluado en el laboratorio. En consecuencia, la evaluación ambulatoria fue similar a la efectuada en condiciones más controladas.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la transición del sueño a la vigilia es fundamental para la aparición del aumento matutino de cortisol. El incremento de la actividad secretoria del eje HHS luego del despertar matutino es causado, al menos en parte, por el proceso del despertar. Es decir, representa una respuesta genuina al despertar. En consecuencia, el uso del término RCD sería adecuado. Además, el ritmo circadiano tendría una influencia adicional sobre el pico matutino de cortisol, puesto que se halló una correlación negativa entre las concentraciones nocturnas de ACTH y cortisol y el pico matutino.

La actividad hipófiso-suprarrenal nocturna se encuentra controlada por factores del sueño y circadianos. En cuanto a las concentraciones de cortisol y ACTH, se observa un nadir circadiano durante el inicio de la noche. Esta supresión del eje HHS se encuentra reforzada por la influencia inhibitoria del sueño de ondas lentas al comienzo de la noche. El aumento circadiano de la actividad del eje HHS durante la última etapa de la noche está probablemente modulado por procesos relacionados con el sueño. Esto se observó ante la privación de sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y del estadio 2 de sueño, la cual provocó una disminución de dicho incremento.

La magnitud de la RCD detectada en el laboratorio del sueño fue similar a la observada ambulatoriamente. En general, la

RCD evaluada en forma ambulatoria es significativa en el 75% de los sujetos sanos. En cambio, en el presente estudio se observó una respuesta significativa en el 100% de los participantes. Es posible que el 25% de los sujetos que no responden en estudios efectuados de manera ambulatoria presenten un despertar más temprano. En consecuencia, el método de recolección de la muestra no sería adecuado ya que se aplicaría luego de pico hormonal matutino. No obstante, también es posible que el despertar en un ambiente no familiar como el laboratorio del sueño represente un suceso más activador que hacerlo en el propio hogar. Dicha activación resultaría en un pico matutino más elevado.

A diferencia de lo informado en otros estudios efectuados en forma ambulatoria, la RCD no varió según se realizara la evaluación durante la semana o el fin de semana. La diferencia entre los resultados según el día de la semana. De todos modos, los factores psicológicos involucrados en el proceso de despertar serían muy importantes respecto del patrón individual de activación del eje HHS al despertar.

El despertar se asocia con un aumento de la activación de las redes neocorticales mediado principalmente por los sistemas activadores del tronco cerebral. Esta activación se relacionaría con la reactivación de memorias alojadas en los circuitos neocorticales. Existiría una reactivación preferencial de las representaciones mnésicas arraigadas más profundamente relacionadas con la organización de la personalidad, la identidad y el yo. Asimismo, se activarían representaciones preactivadas relacionadas con experiencias más graves. Esto coincide con la ausencia de RCD en sujetos con daño frontal o del hipocampo.

La activación de representaciones mnésicas durante el despertar trae la información interna y externa más relevante a un nivel preconsciente y consciente lo cual, a su vez, estimula al eje HHS. Esto explicaría por qué los sujetos con sobrecarga laboral, preocupación crónica, estrés, que padecen soledad o enfermedades presentan una alteración de la RCD. Los cambios de la RCD en condiciones psicopatológicas se originarían por la reactivación de representaciones maladaptativas y estarían involucrados en el mantenimiento del trastorno.

Debido a que la concentración de cortisol aumenta varias horas antes del despertar, el ritmo circadiano afectaría la magnitud de la RCD. En coincidencia, en el presente estudio se halló que la RCD no es independiente de las concentraciones nocturnas de la hormona, sino que se correlaciona negativamente.

El momento del despertar también afectaría la magnitud de la RCD, la cual sería menor en los sujetos que se despiertan más tarde. Es decir, la duración y el momento del despertar contribuyen con la amplitud de la RCD.

Aún no se conocen las regiones cerebrales implicadas en la RCD. Se postula la participación del *locus coeruleus*, el cual es activado fuertemente durante la transición hacia la vigilia y proyecta al núcleo paraventricular, el principal regulador hipotalámico de la actividad del eje HHS. Luego, la activación noradrenérgica generalizada ejercería una retroalimentación hacia los centros hipotalámicos. Además, el despertar se acompaña de la activación de otros sistemas de neurotransmisión que pueden regular la actividad del eje HHS.

Los resultados del presente estudio permiten afirmar que la RCD es una respuesta genuina ante el despertar. Además, su evaluación ambulatoria mediante la toma de muestras de saliva brinda resultados similares a los obtenidos tras la evaluación controlada en el laboratorio. En el futuro, la RCD podrá emplearse como marcador diagnóstico en psiquiatría y psiconeuroendocrinología.

4 - Interrupción del Tratamiento Antipsicótico en Pacientes Esquizofrénicos en Remisión: Estudio Naturalista de Seguimiento

Nishikawa T, Hayashi T, Koga I, Uchida Y

Seiwakai Nishikawa Hospital in Hamada, Hamada, Japón; National Institute on Drug Abuse, Baltimore, EE.UU.

[*Neuroleptic Withdrawal with Remitted Schizophrenics: A Naturalistic Follow-Up Study*]

Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
70(1):68-79, 2007

Los pacientes esquizofrénicos en remisión deberían ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad real de tratamiento de mantenimiento.

Los neurolépticos son drogas de utilidad para la terapia de mantenimiento de los pacientes esquizofrénicos. Recientemente se demostraron los beneficios de los antipsicóticos atípicos al respecto. No obstante, la buena práctica clínica implica decidir el momento de la finalización del tratamiento. Los datos sobre la duración de la terapia de mantenimiento con antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos que presentan remisión de la enfermedad son inciertos.

De acuerdo con las recomendaciones vigentes, dicho tratamiento debe mantenerse durante al menos 5 años en los pacientes con antecedentes de episodios múltiples. En cambio, en aquellos que sufrieron un episodio único y no presentan síntomas negativos se debería interrumpir. Algunos autores sugieren la utilidad del tratamiento breve intermitente, las estrategias de potenciación y la administración de dosis bajas de las drogas. Dichos paradigmas se asocian con un índice de recaídas superior en comparación con el tratamiento continuado. No obstante, resultaron útiles en el 40% de los pacientes. La utilidad de dichas estrategias para prevenir los efectos adversos de los neurolépticos aún es tema de discusión.

De acuerdo con hallazgos previos, algunos pacientes esquizofrénicos en remisión presentarían un curso favorable en ausencia de terapia de mantenimiento a largo plazo. La suspensión del tratamiento es esencial debido a que los antipsicóticos típicos y atípicos pueden producir efectos adversos irreversibles luego de utilizarse por periodos prolongados. El presente estudio naturalista de seguimiento a largo plazo tuvo por objeto evaluar la suspensión del tratamiento antipsicótico y los factores que pueden afectar sus resultados.

Pacientes y métodos

Los pacientes que participaron reunían los criterios diagnósticos de esquizofrenia y estuvieron de acuerdo con respecto a la interrupción del tratamiento. Todos estaban en período de remisión. Podían mantener un nivel normal de funcionamiento social y laboral y habían presentado un cuadro estable durante al menos 3 meses. Esto se evaluó mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale*. También se evaluaron otros factores que podrían relacionarse con el pronóstico, como los rasgos sociodemográficos y familiares, las características del inicio de la enfermedad, la sintomatología, la farmacoterapia recibida y sus efectos adversos.

Los participantes podían recibir benzodiazepinas y anticolinérgicos en caso de necesidad. También se brindó psicoterapia grupal e individual. El momento de la suspensión del tratamiento antipsicótico fue decidido por el psiquiatra a cargo. Ante la aparición de síntomas positivos leves se administraron tranquilizantes menores. No obstante, la ausencia de remisión fue seguida por la readministración de los antipsicóticos.

El programa de suspensión del tratamiento constó de 5 pasos. En más de la mitad de los casos se prescribió sulpirida debido a la baja incidencia de efectos adversos que presenta. El protocolo de administración consistió en la separación progresiva de las

tomas y la disminución de la dosis en la mayoría de los casos. Los pacientes que reunieron los criterios de remisión fueron incluidos en el programa de suspensión de la medicación. Asimismo, fueron evaluados regularmente de manera ambulatoria.

Resultados

Del total de los pacientes esquizofrénicos atendidos en forma ambulatoria, 30 de los que reunieron los criterios de remisión recibieron seguimiento durante todo el estudio. El 73.3% de ellos continuó su actividad laboral a tiempo completo. El 26.7% abandonó completamente el tratamiento durante más de 2 años.

Dos tercios de los pacientes eran del sexo masculino. La edad media fue de 23.8 ± 6.4 años. La mayoría tenían el nivel secundario de estudios completo y nunca se habían casado. El período de seguimiento duró de 3 a 25 años, en tanto que la duración media de la remisión fue de 831.5 ± 1496.5 días. El lapso medio entre el comienzo de los síntomas y el inicio del programa de suspensión del tratamiento fue 12.5 ± 12.3 años. Los diagnósticos fueron esquizofrenia y, en menor proporción, trastorno esquizoafectivo.

De los 8 pacientes que abandonaron el tratamiento antipsicótico durante más de 2 años, 3 fueron incluidos en el programa de suspensión del tratamiento luego del primer episodio psicótico. El 50% de los pacientes pudo suspender el tratamiento en el primer intento con resultados favorables, en tanto que la otra mitad requirió 2 o más intentos. La cantidad de intentos llevados a cabo con cada paciente osciló entre 1 y 3. La duración total del tratamiento neuroléptico fue de 2-312 meses y el período de remisión sin tratamiento, de 2.5-15 años. En todos los casos, los pacientes pudieron continuar sus actividades sociales de manera normal luego de la suspensión del tratamiento.

No se observaron diferencias significativas en las características sociodemográficas y familiares entre los pacientes que suspendieron el tratamiento y los que no lo hicieron. Aquellos que suspendieron el tratamiento presentaron con mayor frecuencia un comienzo agudo de la enfermedad. Además, la duración de los síntomas psicóticos fue significativamente menor en este grupo.

No se observaron diferencias respecto de la edad de comienzo y la duración de las recaídas durante los intentos de suspensión del tratamiento. Los pacientes que suspendieron el tratamiento fueron incluidos en el programa de suspensión a edades más tempranas. Las dosis de antipsicóticos que recibieron los sujetos que suspendieron el tratamiento fueron menores en comparación con las que recibieron los que no lo suspendieron. No obstante, la incidencia de efectos adversos extrapiramidales fue significativamente superior en el primer grupo.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, aproximadamente el 25% de los pacientes esquizofrénicos que alcanzan la remisión pueden interrumpir el tratamiento de mantenimiento, aun ante el antecedente de episodios múltiples. En el 50% de los casos de suspensión del tratamiento se observó el fracaso del primer intento. En general, la administración de dosis bajas de antipsicóticos se acompañó de una recuperación rápida. Esto coincide con lo informado en estudios previos. Las recaídas de los pacientes ambulatorios son relativamente graves debido a las variables sociales involucradas. No obstante, las recaídas de pequeña magnitud no siempre afectan el pronóstico a largo plazo si el paciente recibe un seguimiento intensivo.

Los intentos reiterados de interrupción del tratamiento, especialmente los esquemas intermitentes que incluyen disminución de la dosis, pueden permitir que el paciente se adapte a la suspensión. Aparentemente, algunos sujetos



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

pueden presentar tolerancia al estrés durante el período libre de drogas. El envejecimiento es un factor que influye sobre la remisión. Estos pacientes requirieron medicación en el pasado, pero los cambios cerebrales característicos de la ancianidad pueden disminuir la vulnerabilidad ante la aparición de síntomas. En estos casos, aun si la terapia de mantenimiento fue prolongada, su interrupción debe ser considerada periódicamente.

El comienzo agudo de la enfermedad y la menor edad al intentar la suspensión del tratamiento podrían afectar positivamente el pronóstico. No obstante, para obtener conclusiones definitivas es necesario efectuar estudios adicionales.

Asimismo, se observó que el grupo de pacientes que no suspendió el tratamiento había recibido dosis de mantenimiento más altas durante períodos más prolongados. Esto podría provocar una adaptación a la medicación que obstaculiza su suspensión. No obstante, también es posible que este grupo de participantes haya presentado una enfermedad de mayor gravedad, lo cual requiere dosis más elevadas durante lapsos más prolongados.

Además, los pacientes que suspendieron el tratamiento mostraban una tolerancia baja al mismo, lo cual también podría relacionarse con la administración de dosis menores de mantenimiento.

De acuerdo con lo informado previamente, cerca del 5% de los sujetos que padecen esquizofrenia llegan a un estado similar a la curación de la enfermedad. No obstante, la identificación de dichos pacientes al inicio del tratamiento es difícil; en consecuencia, éste sería continuado indefinidamente en casos benignos de esquizofrenia. Para lograr la suspensión de la medicación, la interrupción no debe ser abrupta, sino intermitente y progresiva. Esto permite la identificación de los candidatos a abandonar el tratamiento.

Recientemente se informó el beneficio de la terapia de mantenimiento, tanto en episodios únicos como múltiples de esquizofrenia. Esta estrategia es beneficiosa para más del 50% de los pacientes.

No obstante, la identificación de los casos benignos de esquizofrenia también es importante debido a los efectos adversos potenciales de los antipsicóticos a largo plazo, entre otros factores. Si bien la introducción de agentes atípicos parece promisorio, aún deben evaluarse en mayor profundidad sus efectos a largo plazo.

Los pacientes en remisión deberían ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad real de tratamiento de mantenimiento mediante la interrupción intermitente o la disminución progresiva de la dosis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92314

5 - El Tratamiento con Atomoxetina para los Pacientes Pediátricos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y Comorbilidad con un Trastorno de Ansiedad

Geller D, Donnelly C, Sumner C y colaboradores

Massachusetts General Hospital, Boston; Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon; Lilly Research Laboratories, Indianápolis, EE.UU.

[Atomoxetine Treatment for Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Comorbid Anxiety Disorder]

Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 46(9):1119-1127, Sep 2007

La atomoxetina es eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en jóvenes con trastornos de ansiedad comórbidos.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se observa en el 3% al 7% de los niños en edad escolar. Asimismo, los trastornos de ansiedad son los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la población pediátrica, con una prevalencia del 8% al 21%. Los tipos más comunes de trastornos de ansiedad observados en los niños son el de ansiedad generalizada, el de ansiedad por separación y la fobia social. En los niños con TDAH, la comorbilidad con trastornos de ansiedad tiene lugar en el 25% al 35% de los casos. Con frecuencia, ambos tipos de trastorno persisten durante la adultez y ocasionan trastornos funcionales. Si bien los psicoestimulantes son habitualmente indicados para el tratamiento del TDAH, su administración está relativamente contraindicada ante la presencia de ansiedad, tensión y agitación.


Previamente se informó que el tratamiento con psicoestimulantes tiene menos beneficios y más efectos adversos en caso de comorbilidad con trastornos de ansiedad. No obstante, otro estudio halló una respuesta similar al metilfenidato en pacientes que padecen TDAH con ansiedad comórbida o sin ella. Debido a la elevada prevalencia de la comorbilidad, es importante determinar la tolerabilidad y eficacia de los nuevos tratamientos en los pacientes con TDAH y trastornos de ansiedad.

La atomoxetina es un agente que inhibe en forma selectiva el transporte presináptico de noradrenalina, con baja afinidad por otros transportadores y receptores, aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de los niños y adultos con TDAH. Debido a sus características, la atomoxetina es de utilidad en los pacientes con TDAH y presentaría buena tolerabilidad ante la presencia de ansiedad comórbida. El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad y el efecto a corto plazo de la atomoxetina en comparación con placebo respecto de la mejoría de los síntomas de TDAH y ansiedad en niños.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes de 8 a 17 años con diagnóstico de TDAH según el DSM-IV y al menos uno de los siguientes trastornos: de ansiedad por separación, de ansiedad generalizada o fobia social. La evaluación de los pacientes incluyó la aplicación de la *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV Parent Version: Investigator Administered and Scored* (ADHDRS-IV-PI) y de la *Pediatric Anxiety Rating Scale* (PARS). El diagnóstico de TDAH se confirmó clínicamente y mediante la *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL), la cual fue aplicada a los pacientes y a sus padres.

El presente estudio fue aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos y controlado con placebo. El período 1 incluyó 3 consultas y duró aproximadamente 2

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

semanas. La detección sistemática se realizó durante la primera consulta. También se efectuaron evaluaciones médicas y psiquiátricas. En la segunda consulta se efectuaron los análisis de laboratorio. Por último, en las consultas 2 y 3 se evaluó la eficacia inicial del tratamiento y el estado de salud del paciente.

El período 2 de estudios incluyó 6 consultas efectuadas durante 12 semanas aproximadamente. En cada consulta se evaluó la eficacia y los efectos adversos del tratamiento. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir atomoxetina o placebo. Durante las primeras 2 semanas se administró placebo a todos los pacientes para evaluar la respuesta subjetiva al tratamiento. Luego, el grupo tratado recibió atomoxetina por vía oral en dos tomas diarias en dosis crecientes de 0.8 mg/kg de peso, 1.2 mg/kg de peso. Las dosis máximas permitidas por protocolo fueron de 1.8 mg/kg de peso a partir de la visita 6 o posterior y sólo se permitió en el subgrupo de pacientes que mostraron residualidad sintomática con dosis menores, hasta llegar a 120 mg/día como máximo, independientemente del peso, en tanto que el grupo de referencia recibió placebo, también en dos tomas diarias. Aquellos pacientes que completaron la novena consulta fueron incluidos en un período de extensión opcional de tratamiento abierto con atomoxetina.

El principal objetivo fue evaluar el efecto de la atomoxetina en comparación con el placebo respecto de la disminución sintomática luego de 12 semanas de tratamiento. Con dicho propósito se aplicaron la ADHDRS-IV-PI y la PARS. En segundo lugar se aplicó la *Multidimensional Anxiety Scale for Children* (MASC), para evaluar la superioridad de la atomoxetina en comparación con el placebo para disminuir los síntomas de ansiedad asociados con el TDAH. La mejoría del estado general del paciente se evaluó mediante la *Clinical Global Impressions-Improvement of Illness* (CGI-S). La *Life Participation Scale for ADHD-Revised* se utilizó para estimar la superioridad de la atomoxetina respecto de la mejoría social, emocional, cognitiva, educacional e interpersonal. La utilidad de la droga para mejorar el funcionamiento psicosocial en comparación con el placebo se evaluó mediante el *Child Health Questionnaire-Parent-Completed Full Length* (CHQ-PF50). Los datos correspondientes a los efectos adversos fueron recabados en cada consulta. Asimismo, para evaluar la seguridad a corto plazo y la tolerabilidad se realizaron análisis de laboratorio, se evaluaron los signos vitales, el peso, la talla y se efectuó un electrocardiograma.

Resultados

El grupo que recibió atomoxetina estuvo integrado por 87 pacientes, en tanto que en el grupo placebo se incluyeron 89. El 75% de los participantes completaron la fase 2 de estudio. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las características de los que abandonaron el estudio. De acuerdo con el análisis llevado a cabo, el puntaje de la ADHDRS-IV-PI mejoró significativamente entre los pacientes tratados con atomoxetina en comparación con los que recibieron placebo. Esta diferencia significativa de respuesta al tratamiento a favor de la atomoxetina se observó en todas las consultas. En cuanto a los resultados de la PARS, también se observaron diferencias significativas a favor de la atomoxetina en todas las entrevistas.

El único efecto adverso que se produjo con una frecuencia significativamente superior entre los pacientes tratados con atomoxetina fue la disminución del apetito. Este grupo presentó una disminución ponderal de 0.55 kg, en tanto que los pacientes que recibieron placebo aumentaron 1.39 kg luego del tratamiento. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos respecto de los parámetros electrocardiográficos y de laboratorio, sin anomalías significativas. No se informó la presencia de ideación o intentos de suicidio.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la atomoxetina es eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los

síntomas de TDAH en jóvenes con trastornos de ansiedad comórbidos. Los resultados fueron comparables o superiores a los informados en estudios previos. Asimismo, la droga disminuyó los síntomas de ansiedad en la población estudiada. Los beneficios de la droga frente al placebo se verificaron al aplicar las escalas ADHDRS-IV-PI y PARS. Los análisis secundarios también indicaron la superioridad de la atomoxetina respecto de los síntomas de ansiedad y TDAH, el funcionamiento y el bienestar psicosocial del paciente y coincidieron con lo informado en estudios previos. Además, la droga resultó bien tolerada y no exacerbó la ansiedad comórbida.

En un estudio reciente se evaluó el tratamiento estimulante con fluvoxamina para pacientes pediátricos con TDAH y comorbilidad con ansiedad. De acuerdo con los resultados, al menos para algunos niños, los síntomas de ansiedad secundarios al deterioro funcional asociado con el TDAH podrían mejorar con monoterapia estimulante. En dicho estudio se demostraron las limitaciones de la monoterapia estimulante para estos pacientes. No obstante, los resultados del presente estudio fueron diferentes ya que se obtuvieron mejorías significativas sin necesidad de agregar otra droga al tratamiento estimulante.

El TDAH y los trastornos de ansiedad son entidades diferentes. El riesgo de aparición de cada una se transmite de manera independiente.

Se sugirió que los pacientes con TDAH y comorbilidad con trastornos de ansiedad conformarían una subpoblación caracterizada por una disminución de la hiperactividad y de la impulsividad y una respuesta diferente al tratamiento farmacológico habitual. Probablemente, el mecanismo de acción de la atomoxetina se relacione con su eficacia particular para el tratamiento de los pacientes con TDAH y trastornos de ansiedad.

Conclusión

La atomoxetina resultó eficaz para la disminución sintomática en pacientes con TDAH y comorbilidad con trastornos de ansiedad. Además, la tolerabilidad de la droga fue adecuada. En consecuencia, la atomoxetina debería ser considerada a la hora de tratar a un paciente joven con TDAH y un trastorno de ansiedad comórbido.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/92486

6 - Cambios en el Funcionamiento Sexual Asociados con el Tratamiento con Duloxetina, Escitalopram y Placebo en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Clayton A, Kornstein S, Wohlreich M y colaboradores

University of Virginia, Charlottesville; Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Changes in Sexual Functioning Associated with Duloxetine, Escitalopram, and Placebo in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder]

Journal of Sexual Medicine 4(4 Pt. 1):917-929, Jul 2007

El tratamiento con escitalopram se relaciona con un mayor empeoramiento del funcionamiento sexual global a corto plazo, en comparación con la administración de duloxetina.

Entre los pacientes depresivos, la prevalencia de disfunciones sexuales es superior y puede llegar a duplicar la observada en la población general. Se calcula que del 40% al 65% de los pacientes depresivos refieren trastornos sexuales antes o después de iniciar el tratamiento antidepresivo. Asimismo, la

incidencia de disfunción sexual asociada con el tratamiento antidepressivo puede llegar al 73%.

Las disfunciones sexuales relacionadas con la administración de antidepressivos afectan la adhesión al tratamiento y pueden ocasionar su interrupción. Se ha informado que los efectos adversos sexuales, especialmente la dificultad para llegar al orgasmo y la pérdida de interés en el sexo son las causas principales de disconformidad con el tratamiento para el trastorno depresivo mayor (TDM) y aumentan el riesgo de fracaso terapéutico.

El TDM es un trastorno recurrente y, en ciertos casos, crónico que requiere un tratamiento a largo plazo. En consecuencia, la adhesión al tratamiento, la maximización de sus beneficios y la minimización de sus efectos adversos son fundamentales para obtener resultados óptimos. Los antidepressivos serotoninérgicos se asocian con una incidencia superior de efectos adversos sexuales en comparación con los agentes que actúan sobre la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica, o noradrenérgica y dopaminérgica.

En el presente artículo se informaron los resultados de la comparación de los efectos adversos sexuales de la duloxetina y el escitalopram. Dichos resultados corresponden al objetivo secundario de un estudio de comparación del inicio del efecto antidepressivo entre ambas drogas. El estudio duró 8 meses e incluyó una fase de tratamiento con dosis fijas de 60 mg/día de duloxetina y 10 mg/día de escitalopram de 8 semanas de duración y una fase abierta de 6 meses. El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) bien tolerado. La duloxetina es un inhibidor dual de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

Pacientes y métodos

El presente estudio fue aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo. Participaron pacientes ambulatorios, de 18 años como mínimo, que reunían los criterios para el diagnóstico de TDM según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales, versión IV (DSM-IV). Dicho diagnóstico fue confirmado mediante el *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Además, los participantes debían tener un puntaje total en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) mayor o igual a 22 y en el *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* (CGI-S) de al menos 4. Para evaluar los trastornos sexuales se empleó el *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* (CSFQ). La gravedad de los síntomas depresivos se monitoreó mediante la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D).

Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir dosis fijas de duloxetina, escitalopram o placebo durante la fase aguda inicial de 8 semanas de duración. La fase de extensión a doble ciego duró 24 semanas. Durante esta última se permitió la modificación de la dosis para optimizar la respuesta al tratamiento. Asimismo, a los pacientes que integraban el grupo placebo y no reunían los criterios de respuesta se les administró tratamiento activo.

Resultados

En total, 273 pacientes recibieron duloxetina, 274 fueron tratados con escitalopram y 137 recibieron placebo. El 65.2% de la cohorte era de sexo femenino y el 77.6%, de raza caucásica. La edad media de los pacientes que recibieron duloxetina fue significativamente menor en comparación con la de los sujetos tratados con escitalopram.

No se detectaron diferencias demográficas o psiquiátricas significativas adicionales entre los grupos. En general, los participantes presentaban depresión de gravedad moderada. Según los resultados del CSFQ, el 79.8% de los pacientes reunía los criterios de disfunción sexual global al inicio del estudio.

Entre los individuos que continuaron el estudio luego del período agudo de tratamiento con dosis fijas de las drogas, la dosis final más frecuente de duloxetina y escitalopram fue de 60 mg/día y 20 mg/día, respectivamente. Durante los 8 meses de estudio no se observaron diferencias entre el grupo tratado con duloxetina y el que recibió escitalopram respecto de la interrupción del tratamiento debido a los efectos adversos. Dos pacientes tratados con duloxetina interrumpieron el tratamiento debido a la presencia de disfunción eréctil. Lo mismo se observó en el grupo tratado con escitalopram. Asimismo, la administración de escitalopram ocasionó la interrupción del tratamiento debido a disminución de la libido y disfunción orgásmica.

La incidencia de disfunción sexual global relacionada con el tratamiento fue significativamente superior para los pacientes tratados con escitalopram en comparación con los que recibieron placebo a las 4 y 8 semanas de estudio. En comparación con la duloxetina, dicha incidencia fue significativamente superior a las 4 semanas de estudio. No se observaron diferencias al respecto entre la duloxetina y el placebo durante la fase aguda. A las 8 semanas, la incidencia de disfunción sexual global para los pacientes tratados con duloxetina, escitalopram y placebo fue 33.3%, 48.7% y 16.7%, respectivamente. A las 12 semanas se observó una incidencia significativamente superior de disfunción sexual para el escitalopram en comparación con la duloxetina.

A los 8 meses de estudio, la incidencia de disfunción sexual global para los sujetos tratados con duloxetina, escitalopram y placebo fue 33.3%, 43.6% y 25%, respectivamente.

En cuanto a los pacientes con disfunción sexual al inicio, no se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la resolución de dicha problemática durante el curso del estudio. A los 8 meses, la disfunción sexual se había resuelto en el 20%, 17.6% y 19.3% de los pacientes tratados con duloxetina, escitalopram o placebo, respectivamente.

Cambios en el funcionamiento sexual en los hombres

Entre los hombres tratados con escitalopram se observó un empeoramiento medio del funcionamiento sexual a las 4 semanas en comparación con el inicio del estudio. En cambio, los hombres tratados con duloxetina presentaron, en promedio, una mejoría de dicho funcionamiento. A las 8 semanas, ambos grupos mejoraron su funcionamiento sexual en comparación con el inicio del estudio, sin diferencias significativas entre ellos. De acuerdo con lo observado al final de la fase aguda de tratamiento, 54.4% de los hombres tratados con duloxetina mejoraron su desempeño sexual, mientras que 8.9% y 36.7% no presentaron cambios o empeoraron, respectivamente. En cuanto a los hombres que recibieron escitalopram, dichos porcentajes fueron 34.2%, 6.6% y 59.2%, en el mismo orden. A las 4 semanas de tratamiento, los hombres tratados con duloxetina mejoraron significativamente en la subescala de placer del CSFQ en comparación con los que recibieron escitalopram.

Asimismo, a los 8 meses de estudio no se observaron diferencias significativas entre ambas drogas respecto del resultado del CSFQ.

Cambios en el funcionamiento sexual en las mujeres

En las mujeres, ambas drogas provocaron una mejoría del funcionamiento sexual significativamente menor en comparación con el placebo a las 8 semanas de estudio. Asimismo, las diferencias entre ellas respecto de la mejoría, la ausencia de cambios o el empeoramiento del funcionamiento sexual global no fueron significativas al final de la fase aguda. Tampoco se hallaron diferencias entre las drogas respecto del cambio del puntaje del CSFQ.

En cambio, se observaron diferencias al respecto en comparación con el placebo ya que las pacientes que recibieron este último presentaron una mejoría significativa en relación con quienes fueron tratadas con duloxetina y escitalopram. Dichas diferencias se relacionaron con el empeoramiento o la mejoría inicial mínima provocada por las drogas en

comparación con la gran mejoría inicial producida por el placebo.

Luego de las 8 semanas de tratamiento se observó una mejoría del funcionamiento sexual de las pacientes, sin diferencias entre ambas drogas. El 59.2%, 5.6% y 35.2% de las pacientes tratadas con duloxetina mejoraron, no presentaron cambios o empeoraron, respectivamente. Los porcentajes correspondientes al escitalopram no fueron significativamente distintos de los informados para la duloxetina.

Disfunción sexual según la remisión del TDM

El resultado del tratamiento influyó significativamente sobre los cambios en el desempeño sexual. En general, los pacientes que alcanzaron la remisión del TDM en cualquiera de los grupos presentaron una mejoría del funcionamiento sexual global. En cambio, los sujetos que no lograron la remisión empeoraron sin importar el grupo de tratamiento. La misma tendencia se observó para todas las subescalas del CSFQ.

Discusión

De acuerdo con los resultados, el 80% de los pacientes con depresión reunió los criterios de disfunción sexual global al inicio del estudio. Dicho resultado es ligeramente superior en comparación con lo informado en estudios previos. Entre los pacientes sin disfunción sexual inicial, la incidencia de dicha disfunción en relación con el tratamiento fue significativamente superior y más temprana ante la administración de escitalopram. Si bien la duloxetina provocó un aumento de la incidencia de disfunción sexual al inicio del tratamiento, dicho incremento fue similar al observado para el placebo. Ambas drogas se asociaron con la aparición de disfunción sexual al inicio del estudio, y el aumento fue mínimo luego de las 8 semanas. En consecuencia, la disfunción sexual se relacionaría con la dosis inicial de ambas drogas. La incidencia general de efectos adversos sexuales al administrar duloxetina, placebo o escitalopram fue similar a la informada en estudios previos.

Durante la etapa aguda de tratamiento, una cantidad mayor de hombres tratados con escitalopram refirieron un empeoramiento del funcionamiento sexual. En cambio, la duloxetina produjo mejorías en el 54.4% de los hombres. Esta exacerbación aguda de los efectos adversos sexuales entre los pacientes tratados con escitalopram coincidió con el patrón de abandono del tratamiento. Mientras que los efectos adversos sexuales provocaron el 21% de las interrupciones del tratamiento con escitalopram, dicho porcentaje fue del 6% entre los sujetos que recibieron duloxetina. Además, los pacientes que abandonaron el tratamiento con escitalopram lo hicieron, en general, antes que los que interrumpieron el tratamiento con duloxetina. En la mayoría de las mujeres, se observó un patrón de mejoría gradual del funcionamiento sexual, sin diferencias significativas entre ambas drogas.

Si bien los hombres no refirieron disfunción orgásmica, sí se presentó entre las mujeres. Estas últimas también vieron afectadas en forma significativa todas las fases del ciclo de respuesta sexual al recibir escitalopram en comparación con el placebo; en cambio, la duloxetina sólo afectó significativamente el deseo y la excitación en comparación con el grupo placebo.

Se ha sugerido que la mejoría del cuadro depresivo se relaciona con una mejoría del funcionamiento sexual, lo cual se observó en el presente estudio. A pesar del tratamiento administrado, los pacientes que alcanzaron la remisión del TDM mejoraron su funcionamiento sexual global. En cambio, los que no remitieron presentaron un peor funcionamiento sexual. Debe destacarse que la remisión del TDM requiere un tratamiento a largo plazo, el cual puede perturbarse ante la presencia de efectos adversos o afeción significativa de la calidad de vida.

Conclusión

El tratamiento de los hombres con escitalopram se relaciona con un empeoramiento del funcionamiento sexual global

mayor a corto plazo en comparación con la administración de duloxetina. Asimismo, el escitalopram provoca una incidencia superior de efectos adversos sexuales relacionados con el tratamiento en comparación con la duloxetina y el placebo. En cambio, estos últimos no difieren significativamente entre sí al respecto. Luego de 12 semanas de tratamiento, las diferencias entre ambas drogas fueron no significativas. No obstante, la remisión del TDM tuvo un impacto significativo sobre la mejoría del funcionamiento sexual sin importar el tratamiento administrado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92487

7 - Tolerabilidad y Efectividad a Largo Plazo de la Duloxetina para el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

Dunner D, Wilson M, Wohlreich M y colaboradores

University of Washington, Mercer Island; IU School of Medicine, Indianápolis; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Long-Term Tolerability and Effectiveness of Duloxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder]

Depression and Anxiety 1-8, 2007

La administración de duloxetina a largo plazo a pacientes con trastorno depresivo mayor se relaciona con una eficacia sostenida sin aparición de efectos adversos específicos diferentes de los observados durante el tratamiento agudo.

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina aprobado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), la neuropatía diabética periférica, el trastorno de ansiedad generalizada y la incontinencia urinaria inducida por el estrés. El tratamiento efectivo del TDM debe ser a largo plazo. Se recomienda que la terapia de continuación se prolongue durante 16 a 20 semanas luego de la remisión, en tanto que la terapia de mantenimiento debe ser considerada en la mayoría de los casos.

Los datos incluidos en el presente artículo corresponden a la fase de extensión a largo plazo de un estudio sobre la administración de duloxetina. Los participantes fueron pacientes con TDM, los cuales se dividieron en dos grupos: pacientes que recibían otro antidepresivo y se les administraba 60 mg de duloxetina; pacientes sin tratamiento antidepresivo que iniciaban la terapia farmacológica con 30 mg o 60 mg de duloxetina. De acuerdo con los resultados de la fase aguda de 12 semanas de duración, la duloxetina produjo mejorías de magnitud similar en ambos grupos. Asimismo, los pacientes sin antecedentes de tratamiento antidepresivo toleraron mejor la administración de 30 mg de duloxetina que la dosis de 60 mg debido a la menor incidencia de náuseas. En cambio, los pacientes tratados previamente con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o venlafaxina toleraron la administración inicial de 60 mg de duloxetina adecuadamente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto de la dosis final de la droga. En total, 177 pacientes ingresaron en la fase abierta de extensión luego de la fase aguda de estudio. En el presente artículo se describen los resultados respecto del mantenimiento de la respuesta terapéutica y de los efectos adversos del tratamiento. El objetivo fue comprender mejor los aspectos relacionados con la seguridad y tolerabilidad del tratamiento a largo plazo con duloxetina.

Pacientes y métodos

El estudio fue abierto y multicéntrico. Los participantes tenían 18 años como mínimo y reunían los criterios para el diagnóstico

de TDM según el DSM-IV. Para ingresar en la fase aguda de estudio, los pacientes debían tener un puntaje en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD) mayor o igual a 15 y en la *Clinical Global Impressions Severity of Illness* (CGI-S) de al menos 4. Dicho puntaje se corresponde con un episodio depresivo de gravedad al menos moderada. La gravedad sintomática se evaluó mediante la HAMD durante el transcurso del estudio. La seguridad del tratamiento se estimó según los efectos adversos espontáneamente referidos por los pacientes y los cambios en los signos vitales, el peso corporal y los parámetros de laboratorio.

Durante la fase aguda, 137 sujetos no tratados y 112 pacientes que recibían un tratamiento antidepresivo previo recibieron duloxetina. Luego de la primera semana, todos fueron tratados con 60 a 120 mg/día de la droga. Aquellos que completaron 12 semanas de tratamiento tuvieron la opción de ingresar en la fase de extensión, durante la cual fueron evaluados mensualmente.

Resultados

Finalmente, 177 pacientes participaron de la fase de extensión. La media de edad fue de 43.7 años. La mayoría de los participantes eran de raza blanca. El grupo que recibía tratamiento antidepresivo previo estuvo integrado por un porcentaje superior de mujeres. La dosis media de duloxetina administrada al inicio de la fase de extensión fue de 92 mg/día. La duración media de participación en dicha fase fue de 305 días. El puntaje medio de la HAMD durante la fase de extensión fue inferior a 7.

La permanencia en la fase de continuación durante 12 meses se relacionó con las características terapéuticas iniciales. La proporción de pacientes que no recibían tratamiento previo e iniciaron la terapia con 30 y 60 mg/día de duloxetina y completaron los 12 meses de extensión fue 41.3% y 52.1%, respectivamente. En cuanto a los pacientes que recibían tratamiento antidepresivo previamente, dicho porcentaje fue de 69.9%.

De los 177 pacientes incluidos en la fase de extensión, 119 habían logrado la remisión, 27 habían respondido al tratamiento y 31 no lo habían hecho. Entre los que no habían respondido, el 42% remitió y el 10% respondió al tratamiento durante la fase de extensión. El 76% de los pacientes en remisión continuaron en dicho estado, en tanto que el 11% respondió y el 13% no respondió al tratamiento.

En total, 18 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia de éste según su propia percepción, generalmente dentro de las primeras 4 consultas de la fase de extensión. Los autores afirman que algunas de las interrupciones relacionadas con la falta de eficacia en realidad se debieron a otros motivos. La mayoría de los 36 pacientes que interrumpieron el tratamiento por decisión propia presentó mejorías clínicas desde el inicio de la fase de extensión hasta el momento de la interrupción. La mayoría de los sujetos que interrumpieron el tratamiento por decisión del profesional presentaron una disminución del puntaje de la HAMD. Los efectos adversos provocaron la interrupción en 21 casos y, en general, no difirieron de los observados durante la fase aguda de tratamiento. Entre los efectos adversos observados únicamente durante la fase de extensión se incluían la nefrolitiasis, el aumento de la creatina fosfoquinasa, la autoagresión intencional, la hipomanía, las erupciones, la hipertensión y la ideación suicida. En 4 pacientes hubo un empeoramiento de los efectos adversos observados durante la fase aguda, lo cual provocó la interrupción del tratamiento. Dichos efectos adversos fueron fatiga, cefaleas, sudoración nocturna y disminución de la libido.

Otros efectos adversos observados durante la fase aguda que continuaron sin cambios durante la fase de mantenimiento y provocaron la interrupción del tratamiento fueron mareos, fatiga, aumento de peso, diarrea y ansiedad. En general se observaron pocos efectos adversos nuevos durante la fase de extensión. El aumento ponderal desde el comienzo del tratamiento fue de 2.54 kg para los pacientes que no estaban siendo tratados al inicio y 0.4 kg para aquellos con antecedente de tratamiento antidepresivo. No se observaron diferencias

respecto del índice de masa corporal inicial entre ambos grupos. En cuanto al desempeño sexual durante el tratamiento a largo plazo, la mayoría de los sujetos que recibían ISRS previamente no presentaron cambios o mejoraron. En los pacientes sin antecedente de tratamiento antidepresivo, el 50% mejoró y el 50% empeoró su funcionamiento sexual.

Discusión

De acuerdo con los resultados, un porcentaje relativamente elevado de pacientes completó el estudio. En general, la efectividad del tratamiento se mantuvo y, según refieren los autores, algunas de las interrupciones relacionadas con la falta de eficacia en realidad se debieron a otros motivos. Sólo el 7% de los pacientes que ingresaron en la fase de extensión presentó un empeoramiento clínicamente significativo de la depresión. Estos resultados coinciden con lo informado en estudios anteriores.

No se observó que surgiera un patrón definitivo de efectos adversos durante la fase de extensión. En general, la interrupción debido a los efectos adversos del tratamiento fue del 11.9%, porcentaje comparable con el hallado en otros estudios. Ciertos efectos adversos observados durante la fase aguda, como los vómitos y la ansiedad, mejoraron durante la fase de continuación. En cuanto a la agresión, irritabilidad u hostilidad, se observaron más casos nuevos o empeoramiento que mejorías. No obstante, dichos cuadros no fueron considerados como manía emergente del tratamiento. A diferencia de lo apreciado en la fase aguda, durante la fase de mantenimiento no se observaron cambios de la tensión arterial u efectos adversos cardiovasculares, lo cual coincide con hallazgos anteriores. En general, los mareos empeoraron durante la fase de mantenimiento.

Algunos pacientes aumentaron de peso, efecto adverso observado al administrar otros antidepresivos. En cuanto al funcionamiento sexual, no se observó un empeoramiento significativo durante la fase de extensión.

Conclusión

En general, el tratamiento a largo plazo con duloxetina de los pacientes con TDM se relaciona con una eficacia sostenida sin aparición de efectos adversos específicos diferentes de los observados durante el tratamiento agudo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92488

8 - Eficacia y Tolerabilidad de la Olanzapina, la Quetiapina y la Risperidona para el Tratamiento de los Primeros Episodios de Psicosis: Comparación Aleatorizada, a Doble Ciego de 52 Semanas de Duración

McEvoy J, Lieberman J, Strakowski S y colaboradores

Duke University Medical Center, Durham; Columbia University, Nueva York; University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EE.UU.

[Efficacy and Tolerability of Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in the Treatment of Early Psychosis: A Randomized, Double-Blind 52-Week Comparison]

American Journal of Psychiatry 164(7):1050-1060, Jul 2007

La olanzapina, la quetiapina y la risperidona tienen una efectividad comparable para el tratamiento de los pacientes con psicosis de comienzo reciente, con índices de interrupción similares.

Los sujetos que presentan un primer episodio psicótico responden mejor al tratamiento antipsicótico en comparación con los pacientes crónicos. No obstante, con frecuencia

interrumpen el tratamiento, lo cual los expone a un mayor riesgo de recaídas y al deterioro clínico. En los pacientes con un primer episodio psicótico, los agentes atípicos tienen una eficacia igual o levemente superior y menos efectos adversos extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos. Además, estos sujetos responden a dosis menores y son más susceptibles a los efectos adversos en comparación con los pacientes crónicos.

El objetivo del presente estudio fue determinar la efectividad de la quetiapina en comparación con la olanzapina y la risperidona en pacientes con psicosis de comienzo reciente. Los autores propusieron que la quetiapina no sería inferior a la olanzapina y a la risperidona respecto de la interrupción del tratamiento y que la administración de 800 mg/día sería bien tolerada.

Pacientes y métodos

El presente fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, de dosis flexibles y multicéntrico de 52 semanas de duración. Participaron individuos con diagnóstico reciente de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme tratados con olanzapina, risperidona o quetiapina. Los pacientes eran ambulatorios o estaban hospitalizados y tenían de 16 a 40 años y debían estar en su primer episodio psicótico (mínimo 1 mes y no más de 5 años). Todos presentaban un puntaje mayor o igual a 4 en al menos un ítem de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y una enfermedad de gravedad moderada según el resultado de la escala *Clinical Global Impression* (CGI) en el punto de severidad máxima de la enfermedad a la fecha. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir olanzapina (2.5-20 mg/d), quetiapina (100-800 mg/d) o risperidona (0.5-4 mg/d). La dosis inicial fue 2.5 mg, 100 mg o 0.5 mg, respectivamente. El aumento ulterior de la dosis tuvo lugar según el criterio del psiquiatra correspondiente. La evaluación sistemática incluyó la aplicación de la *Structured Clinical Interview for DSM-IV*, la evaluación de los antecedentes médicos y los signos vitales y la realización de exámenes de laboratorio. Durante el estudio se realizaron evaluaciones periódicas, más distanciadas a medida que transcurrió el tiempo.

La medición primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que abandonaron el estudio antes de las 52 semanas. Asimismo, se registraron las causas. La eficacia del tratamiento se determinó según las características psicopatológicas y el funcionamiento social y ocupacional del paciente. La psicopatología se evaluó mediante la PANSS, la CGI y la *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* y el funcionamiento se valoró con la *Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale*.

En cada consulta se evaluaron la presencia y gravedad de los efectos adversos. La gravedad de la acatisia se determinó mediante la *Barnes Akathisia Rating Scale*, en tanto que la gravedad de las discinesias se evaluó mediante la *Abnormal Involuntary Movement Scale*.

Resultados

No se observaron diferencias demográficas y clínicas significativas entre los 3 grupos. Inicialmente, la gravedad del cuadro era moderada. Las dosis promedio diarias de olanzapina, quetiapina y risperidona fueron de 11.7 mg, 506 mg y 2.4 mg, respectivamente. El 19%, 20% y 11% de los participantes recibieron la dosis máxima permitida de olanzapina, quetiapina y risperidona durante el curso del estudio. El 25.7%, 16.5%, 15.2% y 9.9% de los pacientes requirió medicación adicional debido a la presencia de disforia o depresión, ansiedad, insomnio y agitación o excitación, respectivamente.

En general, el 70% de los participantes interrumpió el tratamiento antes de las 52 semanas. El porcentaje de interrupciones en los grupos tratados con olanzapina, quetiapina y risperidona fue 68.4%, 70.9% y 71.4%, respectivamente. La quetiapina probó ser no inferior a las otras drogas en ese sentido. La razón más frecuente de interrupción

fue la decisión del paciente (41.5%). Sólo el 10.8% y el 10% de los participantes interrumpieron el tratamiento debido a un efecto terapéutico inadecuado o a la presencia de efectos adversos intolerables, respectivamente. Los tiempos promedio de todas las causas de discontinuación fueron 28 semanas para olanzapina y 25 semanas para risperidona y quetiapina sin que constituya una diferencia significativa.

Todos los grupos presentaron mejorías sintomáticas, sin diferencias significativas según la droga administrada en el puntaje de la PANSS. A las 12 semanas, la reducción del puntaje correspondiente a los síntomas positivos fue superior para la olanzapina y la risperidona en comparación con la quetiapina ($p = 0.017$ y $p = 0.031$ respectivamente). No obstante, la diferencia significativa persistió hasta la semana 52 solamente para la olanzapina ($p = 0.013$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en las demás determinaciones. La respuesta al tratamiento se observó en algún momento del estudio en el 64%, 58% y 65% de los pacientes tratados con olanzapina, quetiapina y risperidona, respectivamente. No se observaron diferencias significativas al respecto entre los grupos.

Se registraron 18 efectos adversos graves, de los cuales 4, 7 y 7, respectivamente, se asociaron con la administración de olanzapina, quetiapina y risperidona. En general, dichos efectos adversos se relacionaron con intentos de suicidio o suicidio. Los efectos adversos más frecuentes entre los pacientes tratados con olanzapina fueron, en orden decreciente de frecuencia, somnolencia diurna (53%), aumento ponderal (51%) e insomnio (38%). Para la quetiapina, los efectos adversos fueron somnolencia (58%) diurna, prolongación de horas de sueño (42%) y aumento de peso (40%). Por último, la risperidona produjo principalmente somnolencia diurna (50%), irregularidades menstruales (47%) e incremento ponderal (41%). La xerostomía fue más frecuente en el grupo que recibió quetiapina, mientras que la sialorrea y la ginecomastia resultaron más frecuentes en el grupo que recibió risperidona. Además, la quetiapina produjo hipersomnia más frecuentemente en comparación con las demás drogas.

En cuanto a los síntomas extrapiramidales, la frecuencia y la gravedad fueron bajas. No se observaron diferencias al respecto entre las drogas. No obstante, la proporción de pacientes tratados concomitantemente con medicación para el parkinsonismo o la acatisia fue menor para el grupo que recibió quetiapina. La olanzapina fue la droga que ocasionó más aumento ponderal y de los parámetros relacionados. A la semana 52, el 80%, 50% y 58% de los pacientes tratados con olanzapina, quetiapina y risperidona habían aumentado el 7% o más de su peso corporal inicial. La risperidona provocó un aumento superior del índice de masa corporal y del peso en las mujeres en comparación con la quetiapina. La risperidona fue la droga asociada con el menor aumento del nivel de triglicéridos ($p < 0.05$ versus olanzapina y quetiapina) y colesterol ($p < 0.05$ versus quetiapina) y con la menor disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Por último, la risperidona provocó el mayor incremento de los niveles de prolactina.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, el índice de interrupción del tratamiento con olanzapina, quetiapina o risperidona fue similar. Asimismo, la quetiapina no fue inferior en comparación con la olanzapina y la risperidona. La olanzapina y la risperidona resultaron superiores en comparación con la quetiapina respecto de la disminución de los síntomas positivos, en la semana 12 sólo la olanzapina fue estadísticamente superior a la quetiapina en la semana 52. Esto coincide con lo informado en estudios previos. Es decir, la



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

quetiapina tiene una efectividad global comparable con la de la olanzapina y la risperidona para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme. No obstante, su potencia sería algo menor que la de la olanzapina y la risperidona al administrarse a las dosis empleadas en el presente estudio. Aún debe determinarse la utilidad de administrar dosis de quetiapina más elevadas.

En general, el 62% de los participantes respondió al tratamiento. Si bien la respuesta fue buena, se observó sensibilidad ante la aparición de efectos adversos, principalmente somnolencia diurna, prolongación del sueño, aumento de peso e irregularidades menstruales. La somnolencia podría disminuir al administrarse una sola toma nocturna de olanzapina o risperidona. El aumento ponderal fue más frecuente y prominente en los pacientes que recibieron olanzapina. Los efectos adversos extrapiramidales fueron infrecuentes y leves. Los efectos adversos graves sucedieron a pesar del monitoreo cercano. Debido a que cerca del 70% de los pacientes interrumpieron el tratamiento antes del año a pesar de su deseo de participar en el estudio, es necesario mejorar la identificación y la evaluación de los motivos de interrupción.

Conclusión

La olanzapina, la quetiapina y la risperidona tienen una efectividad comparable para el tratamiento de los pacientes con psicosis de comienzo reciente ya que los índices de interrupción fueron similares para las tres drogas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92489

9 - Monoterapia y Terapia Combinada con Olanzapina para el Tratamiento de la Manía: Resultados de 12 Semanas del Estudio Observacional *European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM)*

Vieta E, Panicali F, Tohen M y colaboradores

University of Barcelona, Barcelona, España; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Co., Indianápolis, EE.UU.

[*Olanzapine Monotherapy and Olanzapine Combination Therapy in the Treatment of Mania: 12-Week Results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Observational Study*]

Journal of Affective Disorders 2007

Si bien la monoterapia con olanzapina resulta bien tolerada, en general se emplea en combinación con otros antipsicóticos, anticonvulsivos o litio.

Durante los últimos años la comprensión del tratamiento de la manía se incrementó significativamente, especialmente respecto de la utilidad de los antipsicóticos atípicos. La olanzapina fue evaluada en estudios aleatorizados y controlados con placebo, haloperidol, divalproato y risperidona. Como resultado, se observó su efectividad para el tratamiento agudo de la manía. No obstante, existen pocos datos sobre los factores implicados en la elección de la olanzapina como monoterapia o en combinación con otra droga, la dosis empleada y su patrón de utilización en los diferentes países. El presente estudio, uno de los estudios observacionales más grandes realizados con pacientes que sufren de manía bipolar, llamado *European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM)*, se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los resultados clínicos y funcionales y los patrones de uso de la terapia antimaniaca,

incluyendo olanzapina (tanto en monoterapia como en terapia de combinación), en varios países europeos.

Pacientes y métodos

El estudio fue prospectivo, multicéntrico y observacional. Se analizó la evolución de pacientes pertenecientes a 14 países europeos luego de un primer episodio maniaco. El objetivo principal fue evaluar el curso del trastorno bipolar en pacientes que presentaron un episodio maniaco o mixto tratados con antipsicóticos, anticonvulsivos y litio como monoterapia o terapia combinada a las 12 semanas seguido de un período de mantenimiento de 24 meses que aún está en curso. Los pacientes eran ambulatorios o estaban hospitalizados, pertenecían a regiones rurales o urbanas y recibían atención psiquiátrica privada o pública. Se incluyeron los sujetos con comorbilidades, abuso de sustancias o tendencia suicida y aquellos que tomaban otras medicaciones.

En el presente informe se describen los resultados de fase aguda del subgrupo de pacientes tratados con olanzapina como monoterapia antimaniaca o combinada con otro antipsicótico, anticonvulsivo o litio. Aquellos sujetos tratados con olanzapina combinada con benzodiazepinas, antidepresivos o anticolinérgicos fueron considerados en monoterapia antimaniaca. Las decisiones terapéuticas de iniciar o cambiar y el tipo de medicación seleccionada, fueron tomadas de manera independiente del diseño del estudio por cada psiquiatra tratante. Los investigadores incluían a los pacientes en el estudio una vez tomada la decisión de iniciar un tratamiento nuevo por vía oral para la manía.

Las evaluaciones se efectuaron en el momento de la inclusión en el estudio EMBLEM y a las 1, 2, 3, 6 y 12 semanas. Se recolectaron datos sobre las variables sociodemográficas. La efectividad del tratamiento agudo durante las primeras 12 semanas se evaluó mediante la escala *Clinical Global Impressions-Bipolar Disorder (CGI-BD)*, *Young Mania Rating Scale (YMRS)* y *Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)*. Asimismo, se valoró el funcionamiento del paciente y los efectos adversos del tratamiento.

Resultados

Se incluyeron 3 681 pacientes maníacos, el 54.4% de los cuales recibió olanzapina. De ellos, el 33.6% fue tratado en monoterapia con olanzapina y el 66.4% recibió la droga combinada con otro antipsicótico, anticonvulsivo o litio. El 35% de los pacientes estaban hospitalizados. El 26% y 14% presentaban abuso de alcohol y de marihuana, respectivamente. Dichas características no difirieron significativamente entre los grupos. La proporción de sujetos que recibió monoterapia o tratamiento combinado difirió significativamente entre los países. Los pacientes tratados con olanzapina combinada con otra droga presentaron un índice de masa corporal medio basal significativamente superior en comparación con los que recibieron monoterapia.

Inicialmente, el 72% de los pacientes refirió dificultades relacionadas con el desempeño laboral, sin diferencias significativas entre los grupos. El 77% de los sujetos sufría un episodio maniaco, en tanto que el 23% padecía un episodio mixto. En el grupo que recibió monoterapia con olanzapina se observó una cantidad significativamente superior de individuos con episodios mixtos. De acuerdo con el puntaje general inicial de la escala CGI-BD, los pacientes presentaban enfermedad moderada a grave. Aquellos tratados con monoterapia presentaron un puntaje en dicha escala significativamente menor que los que recibieron tratamiento combinado. Asimismo, los pacientes que recibieron monoterapia presentaron un puntaje inicial significativamente superior en la HAMD. En cuanto al resto de las escalas, el puntaje inicial no difirió significativamente entre los grupos.

Luego de 12 semanas de tratamiento con olanzapina combinado o monoterapia se observaron mejoras significativas en todas las escalas aplicadas. Desde la primera semana, ambos grupos de tratamiento mostraron mejoría significativa en la CGI-BD general y en sus subescalas de manía y depresión; esta

mejoría se mantuvo en evaluaciones posteriores. En cuanto al puntaje de la escala HAM-D, la disminución fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron monoterapia con olanzapina. El puntaje de la YMRS disminuyó significativamente, sin diferencias entre ambos grupos.

La cantidad de pacientes con trastornos laborales disminuyó desde un 72% hasta un 58%, sin diferencias entre ambos grupos al final del estudio. Asimismo, el índice de hospitalización disminuyó desde un 39% al inicio hasta un 8% en el final del estudio, sin diferencias significativas entre los grupos.

La tolerabilidad del tratamiento en general fue buena. Los síntomas más frecuentes que interfirieron significativamente con el funcionamiento de los pacientes fueron la sedación y el insomnio, con una incidencia del 16% para cada uno. El 11% de los participantes presentó trastornos cognitivos significativos (como pérdida de la memoria y dificultades en la concentración). Entre los pacientes tratados con monoterapia con olanzapina; la incidencia de acatisia, sedación y temblor grave fue significativamente inferior en comparación con el otro grupo. La ganancia promedio de peso en el total del grupo de olanzapina fue 2.3 kg. El IMC promedio basal fue $25.92 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$, y el final fue $26.78 \pm 4.79 \text{ kg/m}^2$ y resultó significativamente mayor en el grupo de terapia combinada *versus* monoterapia, tanto al inicio como al final del estudio. El 4% y 2% de los sujetos que recibieron monoterapia y terapia combinada, respectivamente, intentaron suicidarse. La cantidad de suicidios fue 1 y 2, en el mismo orden.

Inicialmente, el 25% de los pacientes no ingería psicotrópicos, el 36% tomaba un agente, y el 39%, 2 o más drogas. Entre los pacientes tratados con monoterapia, una cantidad significativamente superior no recibía tratamiento farmacológico al inicio del estudio. En cambio, en el grupo que recibió la terapia combinada se observó una mayor probabilidad de que estuvieran en tratamiento con 2 o más agentes. Inicialmente el 32% de los participantes tomaba antidepresivos, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Las drogas administradas en combinación con olanzapina fueron, en orden decreciente de frecuencia, los anticonvulsivos y el litio. La dosis de olanzapina fue significativamente inferior en el grupo que recibió monoterapia.

Discusión

De acuerdo con los resultados de la fase aguda del presente estudio, la olanzapina produjo mejorías significativas desde el inicio hasta el final del estudio, según las escalas de evaluación de síntomas maníacos y depresivos. Más aun, las tasas de deterioro laboral disminuyeron significativamente en ambos grupos de tratamiento con olanzapina al final del estudio. Aunque los resultados de los estudios observacionales deben ser interpretados con cuidado debido a su diseño abierto y a la ausencia de comparadores, estos resultados coinciden con lo informado en trabajos previos.

Debe destacarse que dos tercios de los pacientes eran ambulatorios, lo cual indica una enfermedad generalmente menos grave. Esto también puede reflejar la falta de disponibilidad de camas para hospitalización o ser una característica actual de la práctica psiquiátrica europea relacionada con la accesibilidad y disponibilidad de atención. Los resultados sugieren además que los hallazgos positivos de los estudios controlados deberían generalizarse a los pacientes maníacos con comorbilidades, que generalmente son excluidos.

El principal factor involucrado en la elección de monoterapia o terapia combinada parece ser si el paciente estaba recibiendo o no medicación. La cantidad de drogas empleadas antes del episodio índice puede señalar la gravedad de la enfermedad. No obstante, los pacientes con antecedente de respuesta, al menos parcial, a un estabilizador del estado de ánimo también tuvieron mayor probabilidad de recibir terapia combinada. La presencia de características depresivas o mixtas se relacionó con una probabilidad más alta de monoterapia con olanzapina,

combinada o no con antidepresivos. De acuerdo con los datos disponibles sobre el tratamiento de los pacientes con episodios maníacos o mixtos, la olanzapina es de utilidad sola o combinada. La gravedad de la manía se relacionó con la elección de una terapia combinada, en tanto que la gravedad de la depresión predijo el empleo de terapia adyuvante. En general, las diferencias entre los pacientes tratados con monoterapia con olanzapina o terapia combinada fueron pequeñas. Los factores culturales también pueden influir en la elección de la modalidad terapéutica.

En este estudio se observó una tolerabilidad adecuada a la olanzapina, con un índice muy bajo de discinesia tardía grave ($< 1.0\%$). Los efectos adversos más frecuentes fueron el insomnio (probablemente relacionado con la enfermedad misma), la sedación (puede estar relacionada al medicamento recibido) y las fallas mnemónicas (pueden estar relacionadas a los anteriores). Los pacientes que recibieron terapia combinada tuvieron más probabilidades de presentar problemas de tolerabilidad debido a la presencia de temblor, acatisia y sedación. Mientras que los dos primeros se relacionan con el uso de antipsicóticos típicos combinados con olanzapina, la sedación se asociaría con el empleo de valproato. Como era de esperar, la administración de olanzapina produjo un aumento ponderal significativo. La dosis de olanzapina fue levemente superior en los pacientes que recibieron tratamiento combinado, lo cual se relacionaría con la mayor gravedad de la enfermedad.

Los resultados del presente estudio confirman lo informado previamente respecto de la eficacia y tolerabilidad de la olanzapina para el tratamiento de la manía aguda. La elección de terapia antimaniaca combinada en lugar de monoterapia estaría influida por la gravedad de la enfermedad y determinados factores culturales. Si bien la monoterapia con olanzapina resulta bien tolerada, en general se emplea en combinación con otros antipsicóticos, anticonvulsivos o litio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/92490



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.