

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 - Receptores Glutamatérgicos Metabotrópicos: Más Allá de la Regulación de la Transmisión Sináptica

Nicoletti F, Battaglia G, Bruno V y colaboradores

University of Rome «La Sapienza», Roma; Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli, Italia

[Metabotropic Glutamate Receptors: Beyond the Regulation of Synaptic Transmission]

Psychoneuroendocrinology 32(Supl. 1):40-45, Ago 2007

El estudio de los receptores glutamatérgicos metabotrópicos no debe limitarse al tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos y a la regulación de la transmisión sináptica.

Los receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGlu) forman parte de la clase C de receptores acoplados a la proteína G. La región de unión al glutamato está ubicada en su dominio largo amino terminal. Este receptor funciona como un dímero ya que requiere la unión de 2 moléculas de glutamato para su activación completa. Los moduladores alostéricos positivos y negativos se unen al dominio helicoidal. Existen 8 subtipos de receptores mGlu, divididos en 3 grupos según la secuencia de aminoácidos, el perfil farmacocinético y el mecanismo de transducción utilizado. El grupo I está formado por los subtipos de receptores mGlu 1 y 5, que se acoplan a la proteína Gq. El grupo II está formado por los receptores mGlu 2 y 3, los cuales se acoplan a la proteína Gi. Por último, los receptores mGlu 4, 6, 7 y 8 conforman el grupo III y se acoplan a las proteínas Gi/Go, con un efecto similar al de los receptores mGlu 2 y 3.

Desde su descubrimiento, los receptores mGlu fueron considerados receptores sinápticos clásicos. Los receptores mGlu 1 y 5 se localizan preferentemente en las densidades postsinápticas y su activación induce cambios de la eficacia sináptica prolongados. En cambio, los receptores mGlu 2, 3, 4, 7 y 8 se encuentran principalmente en las terminales presinápticas y su activación modula negativamente la liberación del neurotransmisor. Los receptores mGlu son considerados un blanco para el tratamiento de diferentes entidades neurológicas y psiquiátricas. Entre éstas se incluye el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el dolor crónico, la adicción a las drogas, la esquizofrenia y el síndrome de X frágil.

El estudio de los receptores mGlu no debe limitarse al tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos y a la regulación de la transmisión sináptica. En el presente artículo se evaluaron datos sobre la función de estos receptores en células no neuronales. Se propone que los receptores mGlu tienen un papel clave en la regulación de procesos biológicos como la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular. Esto se debe a que el glutamato estimula la hidrólisis del fosfatidil inositol difosfato (PIP2) en el cerebro durante los primeros 10 días de vida. En cambio, esa estimulación no se observa en el cerebro adulto, donde se presume que los receptores mGlu 1 y 5 regulan la transmisión sináptica. En segundo lugar, estos receptores presentan actividad constitutiva. Por último, se hallaron receptores mGlu 1 y 5 funcionales en la membrana nuclear, cuya activación genera el ingreso transitorio de calcio dentro del núcleo. Aún se desconocen los factores que estimulan a dichos receptores y su papel en la regulación del ciclo celular y otros procesos.

Expresión y función de los receptores mGlu en células no neuronales

Se demostró la presencia de receptores mGlu en células periféricas no neuronales, muchas de las cuales ni siquiera derivan de la cresta neural. Es decir, dichos receptores no son exclusivamente sinápticos. Por ejemplo, se identificaron receptores mGlu en osteoblastos, cuya activación inhibe la mineralización del cartílago. Asimismo, los hepatocitos expresan receptores mGlu 5, la activación de los cuales protege ante el daño celular provocado por la hipoxia. Otra función identificada para los receptores mGlu es la regulación de la secreción hormonal pancreática. Se hallaron receptores mGlu 5 en vesículas con insulina purificadas de células beta pancreáticas, donde también se observaron transportadores para glutamato. Es posible que el glutamato sea sintetizado en respuesta a la activación de las células beta y active una vía de señalización luego de su unión con los receptores vesiculares mGlu 5. También se hallaron receptores mGlu en el tejido testicular y en la sinapsis inmunológica constituida por la célula presentadora de antígeno y el linfocito T. Es interesante el hallazgo de receptores mGlu 1 en timocitos inmaduros CD4⁺/CD8⁻ y mGlu 5 en timocitos maduros CD4⁺/CD8⁻ y CD4⁺/CD8⁺. De acuerdo con los resultados de diversos estudios, los receptores mGlu participan en la activación y función de los linfocitos. En la actualidad, el glutamato es considerado un supuesto mediador no peptídico en la sinapsis inmunológica. Allí, el neurotransmisor activaría a los receptores mGlu del grupo I y regularía el inicio de las respuestas inmunes mediadas por las células T.

Receptores mGlu en células madre-progenitoras

Otro dato a favor de la acción del glutamato fuera de la sinapsis neuronal es la presencia de receptores mGlu en células madre de origen diverso. El mGlu 5 es el único subtipo de estos receptores expresado en células madre embrionarias indiferenciadas pluripotenciales. Su activación interviene en el mecanismo de autorrenovación y su bloqueo farmacológico promueve la diferenciación celular. La activación de los receptores mGlu 4 ubicados en las células madre embrionarias promueve la diferenciación en cuerpos embrionarios hacia los linajes mesodérmico y endodérmico. Los receptores mGlu expresados por las células madre neurales son, al menos, los subtipos 3 y 5. Su activación en el cerebro en desarrollo promueve la proliferación y la supervivencia celular. En cambio, en modelos animales se observó que la activación de los receptores mGlu 3 y 5 en células madre neurales del cerebro adulto inhibiría la proliferación celular. Si bien se hallaron receptores mGlu 3 y 5 funcionales en células progenitoras gliales, su función se desconoce. No obstante, se postula que el receptor mGlu 5 tiene un papel protector ante la excitotoxicidad.

Receptores mGlu en células cancerosas

Las células madre cancerosas son las supuestas células de inicio de las leucemias y otros tumores sólidos. Las supuestas células madre de los gliomas malignos tienen similitudes con las células tipo B de la zona subventricular, una de las regiones de neurogénesis persistente en el cerebro adulto. Entre dichas similitudes se encontraría la respuesta a la activación de los receptores mGlu 3, cuyo bloqueo inhibiría la proliferación



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

celular. En modelos animales se observó que la administración sistémica de antagonistas de los receptores mGlu 2 y 3 inhibe el crecimiento de células de glioma. Esto es un hallazgo prometedor ya que las células de glioma son muy resistentes a la quimioterapia y a la radioterapia.

La activación de los receptores mGlu 4 puede reducir el crecimiento de los meduloblastomas. Dichos tumores son más frecuentes en niños y se originan a partir de precursores de las células granulares del cerebelo. En respuesta a la activación de los receptores mGlu 4 mediante el activador PHCCC, estos precursores disminuyen su proliferación y aumentan su diferenciación en neuronas maduras. En modelos animales, la droga mencionada también disminuye la proliferación de las células de neuroblastoma y limita el crecimiento tumoral. Un hallazgo interesante es la presencia de receptores mGlu 4 en células de neuroblastoma humano, cuya expresión es inversamente proporcional a la gravedad del tumor. Por último, los receptores mGlu pueden desempeñar algún papel en el crecimiento de tumores ubicados fuera del sistema nervioso central como los melanomas malignos.

Comentario final

Los datos crecientes sobre la función de los receptores mGlu en células no neuronales plantean un interrogante sobre su activación en ausencia de glutamato sináptico. Se debe tener en cuenta que el glutamato se encuentra almacenado y puede ser sintetizado a partir del alfa-oxoglutarato originado en el ciclo de Krebs. Asimismo, el neurotransmisor puede ser transportado fuera de la célula, donde activa mecanismos paracrinos de comunicación celular o mecanismos autocrinos de autorregulación. Los receptores mGlu de membrana e intracelulares podrían funcionar como sensores de la activación metabólica de la célula. Por último, algunos receptores mGlu se encuentran activados de manera constitutiva y su funcionamiento depende del nivel de expresión. El estudio más integral de los receptores mGlu permitirá conocer los mecanismos moduladores básicos de la biología celular y la comunicación intercelular con mayor exactitud.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93492

3 - Revisión Cualitativa sobre el Síndrome Serotoninérgico, el Éxtasis (MDMA) y el Uso de Otros Agentes Serotoninérgicos: Jerarquía de Riesgo

Silins E, Copeland J, Dillon P

University of New South Wales, Sidney, Australia

[Qualitative Review of Serotonin Syndrome, Ecstasy (MDMA) and the Use of Other Serotonergic Substances: Hierarchy of Risk]

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry
41(8):649-655, Ago 2007

Aunque los casos mortales de síndrome serotoninérgico asociados con la sobredosis de éxtasis son pocos, la combinación de la droga con otros agentes serotoninérgicos tiene un potencial significativo de toxicidad grave.

Durante las últimas décadas hubo un aumento significativo de la cantidad de pacientes tratados con antidepresivos y de la comercialización de dichos fármacos. Asimismo, se observó un incremento significativo del consumo de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), droga psicoactiva más conocida como éxtasis, especialmente entre los jóvenes. En consecuencia, ha surgido la necesidad de evaluar más

exhaustivamente los riesgos de combinar antidepresivos serotoninérgicos y éxtasis.

De acuerdo con los datos disponibles obtenidos en estudios efectuados en modelos animales, el uso intensivo y prolongado de éxtasis es neurotóxico. Este panorama es aun más desfavorable al considerar el síndrome serotoninérgico, una de las consecuencias agudas negativas del consumo de éxtasis. El síndrome serotoninérgico es un estado de toxicidad inducido por el exceso de serotonina en el sistema nervioso central. Se caracteriza por signos autonómicos, afección neuromuscular y del estado mental. La presentación clínica más frecuente es de comienzo rápido, generalmente dentro de las 24 horas del consumo de un agente serotoninérgico.

La liberación de serotonina inducida por el MDMA es la responsable de los efectos conductuales y fisiológicos experimentados por los consumidores. El MDMA también inhibe la recaptación de serotonina y otros neurotransmisores como la dopamina, aunque en menor medida. La potencia serotoninérgica de la droga es clínicamente significativa. En general, los pacientes que consultan en los servicios de emergencias con un síndrome serotoninérgico relacionado con el consumo de drogas ilícitas como el éxtasis se presentan con un cuadro clínico más avanzado. Esto se debe a que los primeros síntomas del síndrome pueden ser percibidos como efectos habituales de la droga.

El cuadro típico de intoxicación serotoninérgica se caracteriza por hipervigilancia, agitación, temblor e hiperreflexia. Los espasmos musculares comienzan en los miembros inferiores y se generalizan a medida que la intoxicación progresa. Asimismo, se puede observar una acentuación creciente de otros síntomas como fiebre, sudoración, midriasis, taquicardia y taquipnea. Los casos más graves se caracterizan por rigidez que puede afectar la respiración y aumentar los niveles de dióxido de carbono en la sangre. Finalmente, la presencia de confusión, rigidez e hipertermia superior a 38.5°C indica riesgo de muerte.

Si los síntomas son graves se recomienda la internación del paciente en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento es principalmente de soporte e incluye hidratación, y administración de antihipertensivos y anticonvulsivos. En los casos más graves puede ser necesaria la intubación, la disminución de la temperatura corporal, la administración de relajantes musculares y antagonistas serotoninérgicos con el objetivo de disminuir la temperatura corporal. El objetivo de la presente revisión fue evaluar el riesgo de síndrome serotoninérgico asociado con el uso concomitante de éxtasis y otros agentes serotoninérgicos.

Métodos

Se incluyeron en la revisión todos los artículos y datos provenientes de la literatura y de publicaciones en internet hasta 2006 sobre el uso de agentes serotoninérgicos y el síndrome serotoninérgico.

Resultados

Existen numerosas sustancias implicadas en la aparición del síndrome serotoninérgico. Entre ellas se encuentran diferentes drogas ilícitas, antidepresivos, analgésicos opioides, drogas para el tratamiento de la migraña y fitoterápicos. El uso concomitante de dichas sustancias con éxtasis tiene el potencial de aumentar la toxicidad.

Riesgo bajo

La combinación de las sustancias que inhiben la recaptación de serotonina y el éxtasis no aumenta el neurotransmisor hasta niveles que pongan en riesgo la vida. Entre dichas sustancias se incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos, los analgésicos opioides y los antihistamínicos. Dichas drogas compiten con el MDMA en el sitio receptor serotoninérgico y, en consecuencia, disminuyen su efecto.

Según lo hallado en estudios controlados, el citalopram disminuye los efectos fisiológicos y subjetivos del éxtasis. Asimismo, en modelos animales se observó que los ISRS

bloquean la liberación de serotonina inducida por el MDMA. Más aun, algunos ISRS serían protectores ante la neurotoxicidad del MDMA a largo plazo. El bupropión es empleado para el tratamiento de la depresión y para lograr dejar de fumar. No presenta un efecto serotoninérgico clínicamente significativo y su combinación con éxtasis no aumentaría el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Riesgo intermedio

El uso de éxtasis, un liberador potente de serotonina, junto con otros liberadores o precursores del neurotransmisor aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico. La administración de dosis repetidas de éxtasis y sus análogos intensifica la liberación de serotonina. Se informaron síntomas serotoninérgicos graves al combinar éxtasis con anfetaminas o cocaína. Los estimulantes como la dexanfetamina y el metilfenidato, empleados frecuentemente para tratar los síndromes de déficit de atención, estimulan la liberación de serotonina con una potencia relativamente elevada. Lo mismo se observa con la metanfetamina, un derivado anfetamínico conocido como *speed* o cristal. Las anfetaminas y el MDMA tienen una potencia serotoninérgica clínicamente significativa y su empleo simultáneo aumentaría el riesgo de síndrome serotoninérgico. En cuanto a la cocaína, además de elevar los niveles de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina, estimula la liberación de serotonina. Debido a sus efectos serotoninérgicos, se sugiere que la droga afecta significativamente el curso del síndrome serotoninérgico. Este efecto sería aun mayor al combinarla con éxtasis. El 5-hidroxitriptófano (5-HT) es un precursor serotoninérgico disponible en forma de suplementos nutricionales y empleado como adyuvante para el tratamiento de la depresión. Si bien no se informaron casos de síndrome serotoninérgico inducido por 5-HT, en modelos animales se observaron muertes inducidas por sobredosis de dicha sustancia. De todas formas, debido a la potencia serotoninérgica del 5-HT, su empleo junto con el éxtasis puede precipitar un síndrome serotoninérgico. En cuanto al L-triptófano, si bien se empleó ampliamente para el tratamiento de la depresión y los trastornos del sueño, en la actualidad su uso es infrecuente. El compuesto tiene potencia serotoninérgica y aumentaría el riesgo de síndrome serotoninérgico al combinarse con éxtasis.

Riesgo elevado

La combinación de éxtasis con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o con moclobemida puede aumentar significativamente el nivel de serotonina. Dichos antidepresivos impiden la degradación de serotonina y otros neurotransmisores. La aparición de síndrome serotoninérgico debido a la combinación de éxtasis y el IMAO fenelzina fue informada en 1987. Asimismo, la combinación de éxtasis y moclobemida puede ser fatal y provocar el síndrome. Debe tenerse en cuenta que la vida media prolongada de algunos IMAO posibilita la aparición de interacciones con el éxtasis hasta dos semanas luego de su suspensión. En un estudio reciente efectuado en consumidores de éxtasis se informó que 1 de cada 25 sujetos reconoció combinar la droga con moclobemida. El objetivo de dicha combinación es aumentar el efecto del éxtasis o facilitar el período de recuperación. La combinación aumenta el riesgo de efectos adversos graves como rigidez muscular, nistagmo, mareos, cefaleas y sudoración profusa.

Riesgo desconocido

La hierba de San Juan tiene propiedades serotoninérgicas y es empleada para el tratamiento de la depresión. Si bien se informó la aparición de síndrome serotoninérgico relacionado con su uso, el mecanismo de acción aún no se determinó con claridad. Es decir, existe un riesgo potencial al combinar la hierba de San Juan y otros agentes serotoninérgicos como el éxtasis, con aumento de la probabilidad de aparición de síndrome serotoninérgico. La dietilamina del ácido lisérgico (LSD) tiene una estructura similar a la de la serotonina, lo cual contribuye con su potencia serotoninérgica. El mecanismo

exacto de acción del LSD se desconoce, pero tendría efectos agonistas y antagonistas sobre el sistema serotoninérgico. Si bien se sabe que el LSD provoca síntomas serotoninérgicos, aún no se conoce su potencial para poner en riesgo la vida. Asimismo, se desconoce el efecto de la combinación del LSD y otros agonistas serotoninérgicos como el éxtasis. Las drogas antimigrañosas como la bromocriptina y la dihidroergotamina son agonistas parciales de los receptores serotoninérgicos. No se demostró su potencia serotoninérgica y no presentan efectos adversos serotoninérgicos clínicamente significativos. El riesgo de síndrome serotoninérgico al combinarlas con éxtasis u otros agentes serotoninérgicos es teórico. Por último, el mecanismo de acción del litio todavía no se conoce totalmente. No obstante, actuaría como agonista parcial serotoninérgico. Aún no se definió si presenta una potencia serotoninérgica clínicamente relevante.

Discusión

Se describieron algunos casos de morbilidad y mortalidad inducidas por éxtasis que coinciden con el diagnóstico de síndrome serotoninérgico. Los casos fatales son pocos en comparación con el uso frecuente de la droga. No obstante, es difícil estimar la magnitud de las consecuencias agudas no fatales de su empleo. Esto se debe a que los casos graves generalmente no se publican, entre otros motivos. Aunque los casos mortales de síndrome serotoninérgico asociados con la sobredosis de éxtasis son pocos, la combinación de la droga con otros agentes serotoninérgicos tiene un potencial significativo de toxicidad grave.

Las sustancias que inhiben la recaptación de serotonina como los ISRS y los IRSN tienen una probabilidad baja de ocasionar una elevación del neurotransmisor que ponga en riesgo la vida del paciente. En cambio, el uso de dosis elevadas o repetidas de estimulantes como la metanfetamina o la cocaína en combinación con éxtasis aumenta la liberación de serotonina y la posibilidad de aparición de un síndrome serotoninérgico. Lo mismo se observa al combinar éxtasis y las anfetaminas disponibles en el mercado. Los precursores serotoninérgicos como el 5-HT y el L-triptófano también agravarían el curso del síndrome serotoninérgico al ser combinados con éxtasis. En cuanto a los IMAO, la probabilidad de que provoquen un aumento grave del nivel de serotonina al combinarlos con éxtasis es mayor. Los datos acerca de la interacción entre el éxtasis y la hierba de San Juan, el LSD, las drogas antimigrañosas y el litio son escasos. Si bien las consecuencias de las interacciones entre el tratamiento antidepresivo y el uso ocasional de éxtasis son potencialmente graves, la evaluación del consumo de drogas ilícitas por parte de los profesionales es limitada.

El empleo deliberado de fármacos y suplementos serotoninérgicos para alcanzar un efecto determinado al consumir éxtasis es preocupante. Asimismo, existen sitios en internet donde se sugiere dicha práctica. Entre las sustancias ilícitas combinadas con éxtasis se incluyen los ISRS, los IMAO, el 5-HT, la hierba de San Juan y las anfetaminas. De acuerdo con lo mencionado, es necesario evaluar más exhaustivamente los riesgos asociados con dichas combinaciones. Otro problema se relaciona con el uso de otras drogas ilícitas con acciones serotoninérgicas en combinación con éxtasis. Además del alcohol y el cannabis, las anfetaminas y la cocaína son drogas serotoninérgicas estimulantes que se combinan frecuentemente con éxtasis.

Las interacciones potenciales entre el éxtasis, otras drogas ilícitas y los fármacos no se investigan con frecuencia. Es necesario crear estrategias de información para los consumidores acerca de las consecuencias de combinar éxtasis con otras drogas serotoninérgicas. La detección sistemática del consumo de éxtasis y otras sustancias serotoninérgicas al prescribir un antidepresivo es fundamental. Esto se debe a que el síndrome serotoninérgico es una condición grave, pero prevenible.

4 - La Disociación Predice el Resultado Terapéutico Relacionado con los Síntomas en Pacientes Hospitalizados que Reciben una Psicoterapia Breve

Spitzer C, Barnow S, Freyberger H, Grabe H

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ernst-Moritz-Arndt University, Stralsund, Alemania

[Dissociation Predicts Symptom-Related Treatment Outcome in Short-Term Inpatient Psychotherapy]

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry
41(8):682-687, Ago 2007

Debido a que la disociación obstaculizaría la respuesta al tratamiento, los síntomas disociativos deben evaluarse sistemáticamente al iniciar un proceso terapéutico.

La disociación consiste en la desconexión entre las funciones conscientes, mnésicas, de identidad y de percepción y el medio ambiente. Se relaciona con diferentes cuadros clínicos como la amnesia, los trastornos de la identidad y la despersonalización. Es la característica principal de los trastornos disociativos y uno de los criterios para el diagnóstico de trastorno por estrés postraumático y trastorno límite de la personalidad. También puede observarse en otros trastornos mentales como la esquizofrenia, los trastornos afectivos, el trastorno obsesivo compulsivo y los trastornos de ansiedad o de la alimentación.

Se informó que los síntomas disociativos predicen una mala respuesta al tratamiento, un índice superior de recaídas y un pronóstico más desfavorable en pacientes con trastorno de pánico con agorafobia. Asimismo, los síntomas disociativos se relacionan con síntomas más graves y una respuesta desfavorable al tratamiento en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.

Los autores del presente estudio propusieron que los niveles elevados de disociación predicen una peor respuesta al tratamiento en pacientes con diferentes trastornos mentales no psicóticos que reciben psicoterapia psicodinámica.

Pacientes y métodos

Los 133 participantes eran adultos y recibieron psicoterapia psicodinámica breve y grupal. Se efectuaron evaluaciones de admisión y luego del alta mediante la *Symptom Checklist-90-Revised* (SCL-90-R).

La media de la edad fue de 39.6 años y el 77% de los participantes era de sexo femenino. La duración promedio del tratamiento fue de 42.3 días. Los diagnósticos fueron trastornos depresivos, trastornos de ansiedad y fóbicos, trastornos adaptativos, trastornos somatomorfos y conversivos y trastornos de la alimentación. El 35.3% de los pacientes presentaba un segundo trastorno del eje I. Asimismo, el 18% de los participantes presentaba un trastorno de abuso de sustancias comórbido y el 27.8% un trastorno de la personalidad adicional.

Además de la SCL-90-R, se aplicó el *Global Severity Index*, la *Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen* (FDS-20) y el *Inventory of Interpersonal Problems-Circumplex* (IIP-C).

Resultados

El 62.4% de los participantes respondió al tratamiento, es decir, presentó una diferencia estadísticamente significativa de su estado psicopatológico general según el resultado del *Global Severity Index*.

No se detectaron diferencias significativas entre los pacientes que respondieron y quienes no lo hicieron en cuanto a la edad, la duración del tratamiento y el sexo. No obstante, los primeros presentaron un puntaje inicial en el *Global Severity Index* significativamente superior en comparación con quienes no respondieron.

Se observó una correlación significativa y positiva entre el resultado inicial del *Global Severity Index* y el resultado de la

FDS-20 y el IIP-C. Al tener en cuenta el puntaje inicial del *Global Severity Index*, se halló que los sujetos que no respondieron presentaban un puntaje inicial relacionado con los síntomas disociativos significativamente superior en comparación con los pacientes que sí lo hicieron.

La presencia de un trastorno del eje I comórbido, de trastornos relacionados con el consumo de sustancias o problemas interpersonales al inicio del tratamiento no fueron predictores significativos. En cambio, la presencia de un trastorno de la personalidad comórbido, un nivel inicialmente más bajo de psicopatología y un nivel superior de disociación antes del tratamiento fueron predictores de falta de respuesta. Lo mismo se observó al analizar la diferencia entre los resultados del *Global Severity Index* anterior y posterior al tratamiento.

Es decir, el nivel más elevado de psicopatología y más bajo de síntomas disociativos fueron predictores del cambio del puntaje del *Global Severity Index*. Esto significa que los síntomas disociativos tienen un impacto negativo sobre la mejoría sintomatológica. En cuanto al resto de las variables evaluadas, no contribuyeron significativamente a la predicción de la mejoría.

Discusión

De acuerdo con los hallazgos del presente estudio y de trabajos anteriores, la sintomatología disociativa afecta negativamente los resultados del tratamiento. Esto se observa en diferentes trastornos no psicóticos, especialmente afectivos. Además, la influencia negativa de los síntomas disociativos se observó al aplicar terapia cognitivo conductual o un enfoque psicodinámico.

Resulta interesante evaluar el modo en el cual los síntomas disociativos interfieren con la respuesta al tratamiento. Respecto de la terapia cognitivo conductual, se sugirió que los individuos con tendencia a la disociación lo hacen en respuesta a los estados psicofisiológicos negativos, como la tensión o la ansiedad. Esto tiene lugar antes y durante la terapia de exposición y se asocia con resultados desfavorables. Al tener en cuenta los resultados del presente estudio, los autores sugieren que lo mencionado también es aplicable a otras modalidades psicoterapéuticas como las psicodinámicas. La psicoterapia frecuentemente activa emociones intensas como el miedo, la impotencia y la vergüenza, y este proceso constituye el punto de inicio de los cambios conductuales, cognitivos y afectivos. Es probable que los sujetos que responden ante dichas emociones con indiferencia ante ellos mismos y al medio que los rodea, no mejoren tanto como aquellos sujetos que no se disocian.

Además, los fenómenos disociativos se relacionan con antecedentes de trauma interpersonal, especialmente abuso infantil, negligencia y disfunción de los padres. En este sentido, el aumento de los niveles de disociación puede relacionarse con un patrón de apego inseguro y desorganizado que afecta negativamente la relación terapéutica.

Es decir, existiría una asociación entre la disociación, el estilo de apego y la respuesta al tratamiento. La disociación indicaría un trauma relacional y la presencia de relaciones objetales de mala calidad.

Los hallazgos del presente estudio coinciden con lo informado en trabajos anteriores y tienen consecuencias importantes para la práctica clínica y la investigación. Debido a que la disociación obstaculizaría la respuesta al tratamiento debe evaluarse sistemáticamente su presencia al iniciar un proceso terapéutico.

En caso de disociación significativa, puede ser de utilidad adaptar las estrategias terapéuticas mediante el fortalecimiento de la capacidad para afrontar las emociones intensas, por ejemplo. La presencia de disociación indica con frecuencia el antecedente de trauma interpersonal, lo cual resulta en un trastorno del apego.

5 - Neurogénesis en el Cerebro Adulto: ¿Existe una Asociación con los Trastornos Mentales

Fuchs E

German Primate Center, Goettingen, Alemania

[*Neurogenesis in the Adult Brain: Is there and Association with Mental Disorders?*]

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
257(5):247-249, Ago 2007

Existiría una asociación entre ciertos trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión, la esquizofrenia y la demencia, y la falla de los procesos de neurogénesis en el cerebro adulto.

Muy lejos de ser rígido e inmutable, el cerebro de los mamíferos cambia en respuesta a diferentes factores que regulan la generación de nuevas neuronas. Entre dichos factores se incluye la estimulación ambiental, el aprendizaje, factores de crecimiento, los glucocorticoides y las hormonas sexuales, el estrés, el envejecimiento y los neurotransmisores. Asimismo, la neurogénesis se encuentra influenciada por muchas drogas. Estos datos impulsaron la concepción del cerebro como un órgano plástico y no invariable.

La neuroplasticidad es un término que representa un proceso dinámico. Constituye la capacidad de los sistemas neurales, las neuronas, la glia, las sinapsis, los receptores y otros componentes para adaptarse y cambiar su repertorio funcional y estructural en respuesta a las modificaciones del ambiente interno y externo. No obstante, los procesos de neuroplasticidad no siempre son beneficiosos.

El descubrimiento de células madre y procesos de neurogénesis en el cerebro adulto aportó una nueva dimensión a la investigación sobre la neuroplasticidad. Surgieron preguntas acerca de los mecanismos subyacentes a la neurogénesis y su influencia sobre el funcionamiento de las redes neuronales preexistentes. Se sugiere que el proceso de neurogénesis es esencial y no un residuo del desarrollo. Por ejemplo, la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo estaría implicada en los procesos de aprendizaje y memoria. Asimismo, existiría una asociación entre ciertos trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión, la esquizofrenia y la demencia, y perturbaciones en los procesos de neurogénesis en el adulto.

El hipocampo es una de las estructuras cerebrales más estudiadas respecto de las consecuencias del estrés, la depresión y los antidepresivos. En estudios efectuados mediante neuroimágenes se halló una disminución selectiva del volumen del hipocampo en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos asociados con el estrés, como la depresión recurrente.

Se observó una reversión de la disminución de la neurogénesis en el giro dentado y de la reducción del volumen del hipocampo asociada con el tratamiento antidepresivo. En consecuencia, se postuló que una neurogénesis reducida podría contribuir a la patogénesis de la depresión. No obstante, los mecanismos involucrados en la disminución del volumen del hipocampo en pacientes con depresión mayor aún son desconocidos.

Según lo informado en una publicación, la pérdida neuronal no sería una causa de la reducción del volumen del hipocampo. La apoptosis y la disminución en la neurogénesis contribuirían en forma restringida. Se discute la participación de otros factores como alteraciones gliales, dendríticas, axónicas y sinápticas. Dichos factores, junto con los cambios en el espacio extracelular y en el volumen de fluidos cerebrales, explicarían la reversibilidad de la disminución del volumen del hipocampo luego del tratamiento de los pacientes con depresión.

Debido al hallazgo de reversibilidad de la disminución de la neurogénesis en el giro dentado mediante el tratamiento antidepresivo, se propuso que la alteración de la citogénesis y de la neurogénesis es un mecanismo de referencia en modelos animales de depresión. No obstante, también se sostuvo la importancia funcional de las nuevas neuronas respecto de la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo. De acuerdo con lo informado en una revisión, la neurogénesis en el giro dentado no se correlaciona con la conducta de tipo depresiva. En cambio, se asociaría con factores que modulan dicha conducta, como el estrés y el tratamiento antidepresivo.

Los datos más concluyentes sobre el papel de la neurogénesis provienen de la evaluación directa de ese proceso en pacientes depresivos. En el único estudio con dichas características efectuado hasta el momento no se halló una disminución de la neurogénesis en el hipocampo de los sujetos con depresión. Asimismo, el tratamiento antidepresivo no aumentó la proliferación de las células madre neurales. Un hallazgo inesperado fue la disminución significativa de la cantidad de células nuevas en pacientes esquizofrénicos. Es decir, hasta el momento no existen datos que sugieran que la alteración del índice de neurogénesis en el giro dentado sea crucial en la etiopatogenia de la depresión mayor.

Se sugiere que la disminución de la neurogénesis adulta contribuye a la aparición de trastornos esquizofrénicos. No obstante, no sería un factor de riesgo para trastornos afectivos como la depresión. También se concluyó que la edad es una variable de importancia en la regulación de la neurogénesis en lo que se refiere a diferentes cambios que afectan el hipocampo como la declinación cognitiva o las enfermedades neurodegenerativas. Esta conclusión se obtuvo sobre la base de la hipótesis que propone que la neurogénesis adulta es uno de los mecanismos clave de la plasticidad estructural del hipocampo.

A partir del descubrimiento de la neurogénesis en el cerebro adulto, los investigadores esperan hallar resultados satisfactorios al generar nuevas neuronas en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los cambios observados en esta enfermedad afectarían el microambiente en el cual deben crecer las nuevas neuronas.

A pesar de la dificultad para comprobar la importancia funcional de la neurogénesis, los autores concluyen que la mejoría de los procesos neuroplásticos, como el aumento de la neurogénesis a través de las intervenciones farmacológicas, puede disminuir el déficit cognitivo presente en las patologías neurodegenerativas graves como la enfermedad de Alzheimer.

Durante la última década aumentó la cantidad de datos respecto de los efectos negativos de las sustancias psicoactivas sobre la neurogénesis del giro dentado del hipocampo. Los estimulantes psicomotores, los opioides, las drogas alucinógenas y el alcohol pueden afectar diferentes pasos de la neurogénesis adulta. Dado el papel del hipocampo en el aprendizaje y la memoria, se propuso que las alteraciones de la neurogénesis en el giro dentado pueden contribuir a la adicción al alterar el aprendizaje asociativo. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/93525

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

6 - Combinación de Litio con Valproato u Olanzapina: Estudio Abierto, Aleatorizado, de 8 Semanas, en Pacientes Italianos que Presentaban una Recaída Maníaca

Maina G, Albert U, Bogetto F y colaboradores

University of Turin, Turín; Eli Lilly Italia S.p.A., Sesto Fiorentino, Italia

[Valproate or Olanzapine Add-on to Lithium: An 8-Week, Randomized, Open-Label Study in Italian Patients with a Manic Relapse]

Journal of Affective Disorders 99(1-3):247-251, Abr 2007

Los pacientes bipolares que presentan recaídas hipomaniacas o maniacas a pesar de recibir dosis adecuadas de litio pueden beneficiarse con el agregado de olanzapina o valproato.

El litio es la droga con mayor evidencia de eficacia para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar que cursan un episodio de manía aguda. Según las recomendaciones actuales, los pacientes en tratamiento con litio que presentan una recaída maníaca o hipomaniaca requerirán el agregado de otro agente. No obstante, los datos sobre la adición de otros fármacos al tratamiento con litio son escasos. Entre las drogas recomendadas se incluyen el valproato y la olanzapina, las que resultan eficaces para el tratamiento de la manía aguda.

Según los autores, el tratamiento con olanzapina o valproato de los pacientes bipolares que cursan episodios maníacos no había sido suficientemente investigado. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio abierto de 8 semanas de duración fue determinar la utilidad y tolerabilidad del agregado de valproato u olanzapina al tratamiento con litio de los pacientes bipolares que presentan una recaída maníaca o hipomaniaca.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes que reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno bipolar y cursaban un episodio maníaco o hipomaniaco. Los sujetos debían presentar un puntaje mayor o igual a 16 en la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y menor o igual a 7 en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D). Además, todos tenían que haber cumplido al menos 1 año de tratamiento con litio en rango plasmático terapéutico al inicio del estudio. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos para recibir 500-1 500 mg/día de valproato o 7.5-15.0 mg/día de olanzapina en combinación con litio hasta por 8 semanas. Se efectuaron evaluaciones semanales mediante la YMRS, la *Clinical Global Impressions Severity* y la *Clinical Global Impressions Improvement* (CGI-S y CGI-I, respectivamente) desde el inicio hasta el final del estudio. La medición primaria de eficacia se determinó según el cambio del puntaje total de la YMRS desde el inicio hasta el final del estudio. Las mediciones secundarias de eficacia fueron los índices de respuesta y de remisión a través del puntaje de la YMRS y el cambio de la gravedad de la enfermedad según el resultado de las escalas CGI-S y CGI-I. (Se definió respuesta a la disminución mayor o igual al 50% en la escala YMRS, y remisión al puntaje total de YMRS menor o igual a 12).

En cada consulta se evaluó la aparición de efectos adversos. Asimismo, se recolectaron los datos clínicos y demográficos más relevantes de cada paciente.

Resultados

Se incluyó un total de 21 sujetos. Ninguno de ellos interrumpió el tratamiento durante la investigación. Ambos grupos presentaron una disminución significativa de los puntajes de la YMRS y de la CGI-S. El tipo de trastorno bipolar y la duración de la enfermedad no influyeron significativamente en los resultados del tratamiento.

La administración de valproato y de olanzapina ocasionó una mejoría similar del puntaje total de la YMRS desde el inicio

hasta el final del estudio. No obstante, el agregado de olanzapina se asoció con una disminución del puntaje total de la YMRS significativamente superior desde la semana 1 hasta la semana 4 en comparación con el valproato. Los índices de respuesta al tratamiento con olanzapina o valproato fueron significativamente diferentes únicamente en la semana 4 (75% vs. 22.2% respectivamente, $p = 0.030$). En cuanto a los índices de remisión, la diferencia entre ambos grupos sólo fue significativa en la semana 3 de tratamiento (0.0% para valproato y 41.7% para olanzapina, $p = 0.045$). Los resultados fueron similares en ambos grupos en lo que se refiere al puntaje total de la CGI-I y de la CGI-S. No obstante, la disminución media del puntaje de la última escala fue significativamente superior para los pacientes tratados con olanzapina desde la semana 1 hasta la semana 4. Luego, esa diferencia desapareció.

Con respecto a la tolerabilidad, los efectos adversos referidos por los pacientes al final de las 8 semanas de tratamiento fueron somnolencia, temblor, aumento ponderal y cefaleas. En general, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. No obstante, la somnolencia fue algo más frecuente en el grupo tratado con olanzapina. Se observó aumento de peso en un paciente que recibió olanzapina y en otro tratado con valproato.

Discusión

De acuerdo con los hallazgos del presente estudio, el valproato y la olanzapina tienen una eficacia equivalente al ser combinados con litio, en aquellos pacientes bipolares que presentan una recaída maníaca o hipomaniaca. Estos resultados coinciden con informes previos sobre la eficacia del tratamiento combinado en pacientes con trastorno bipolar.

No obstante, se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto del momento en el cual se observó la mejoría sintomática. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una mejoría más temprana de los síntomas maníacos e hipomaniacos en comparación con los que recibieron valproato. Esta diferencia se observó desde la semana 1 hasta la semana 4 de tratamiento y luego desapareció. Los hallazgos coinciden con lo informado en estudios previos de comparación entre la olanzapina y el valproato.

En cuanto a la tolerabilidad, la frecuencia de efectos adversos asociada con el tratamiento con olanzapina o valproato fue similar. En cambio, en otros estudios se halló que el valproato era mejor tolerado que la olanzapina. Esta discrepancia podría deberse a que en el presente estudio se emplearon dosis medias más bajas de ambas drogas.

Conclusión

Los pacientes bipolares que presentan recaídas hipomaniacas o maniacas a pesar de recibir un tratamiento con dosis adecuadas de litio pueden beneficiarse con el agregado de olanzapina o valproato. No obstante, la combinación con olanzapina se asocia con una respuesta más temprana en comparación con la combinación con valproato.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93721



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

7 - Eficacia y Tolerabilidad de la Duloxetina para el Tratamiento de la Depresión Ansiosa Versus No Ansiosa: Análisis Post Hoc de un Estudio Abierto Efectuado en Pacientes Ambulatorios

Fava M, Martinez J, Wohlreich M y colaboradores

Massachusetts General Hospital, Boston; Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[The Efficacy and Tolerability of Duloxetine in the Treatment of Anxious Versus Non-Anxious Depression: A Post-Hoc Analysis of an Open-Label Outpatient Study]

Annals of Clinical Psychiatry 19(3):187-195, Jul 2007

La eficacia de la duloxetina en pacientes con depresión ansiosa es algo superior a la observada en sujetos con depresión no ansiosa.

La ansiedad, el nerviosismo y los correlatos somáticos son síntomas frecuentemente asociados con el trastorno depresivo mayor (TDM). La depresión ansiosa se define como la presencia de un TDM asociado con niveles elevados de ansiedad. Esta forma de depresión es más grave y crónica y se relaciona con un deterioro funcional significativo, una respuesta inadecuada al tratamiento y un riesgo elevado de suicidio. Según lo informado en un estudio reciente, los pacientes con depresión ansiosa tienen más probabilidades de ser mayores, desempleados, tener un nivel educativo más bajo y presentar un cuadro depresivo más grave con ideación suicida. Asimismo, se informó una probabilidad superior de presentar síntomas de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno por estrés postraumático, hipocondriasis y trastornos somatomorfos.

Típicamente, la depresión ansiosa se asocia con una respuesta menor al tratamiento antidepresivo en comparación con lo observado en pacientes con depresión no ansiosa. En estudios previos no se han hallado diferencias en la respuesta al tratamiento con diferentes antidepresivos. No obstante, en otra investigación se observaron índices de remisión significativamente superiores al administrar venlafaxina en comparación con el empleo de fluoxetina. Además, la presencia de síntomas ansiosos residuales aumenta el riesgo de recaídas en pacientes con TDM.

La duloxetina es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) con una afinidad relativamente similar por los transportadores de dichos neurotransmisores. Se demostró que es una droga eficaz y bien tolerada cuando se la emplea en dosis de 40 a 120 mg/día para el tratamiento de los pacientes con TDM. Debido a resultados previos, los autores propusieron como hipótesis de investigación que la duloxetina sería más eficaz en pacientes con depresión ansiosa que en aquellos con depresión no ansiosa. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y tolerabilidad de la duloxetina entre los pacientes con depresión ansiosa y no ansiosa.

Pacientes y métodos

El presente fue un estudio multicéntrico, abierto, de 12 semanas de duración. Estuvo dividido en 3 períodos, el primero de los cuales fue de detección sistemática durante una semana. En el período II se llevó a cabo el tratamiento con dosis fijas de duloxetina durante una semana. Finalmente, el período III consistió en la administración de dosis flexibles de duloxetina a lo largo de 11 semanas. Los participantes seleccionados en la fase I fueron divididos en dos grupos. Uno de los ellos estuvo conformado por los pacientes que no recibían tratamiento antidepresivo. El grupo restante estuvo integrado por aquellos que presentaban una respuesta pobre o una tolerancia inadecuada al tratamiento con venlafaxina o un inhibidor

selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), excepto fluoxetina.

Los pacientes sin antecedente de tratamiento fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 30 o 60 mg de duloxetina una vez al día durante una semana. Luego, los que habían recibido 30 mg de la droga continuaron el tratamiento con 60 mg. Durante el período III, la dosis se adaptó a la respuesta al tratamiento entre 60 y 120 mg una vez al día. Para evaluar la necesidad de aumento de la dosis se aplicó la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAMD).

En cuanto a los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo previo, se permitió la continuación de éste durante la detección sistemática. El antidepresivo fue reemplazado por 60 mg de duloxetina una vez al día durante una semana. Luego, se permitió el ajuste de la dosis dentro del rango mencionado con anterioridad según la respuesta al tratamiento.

Participaron hombres y mujeres de 18 años como mínimo que reunían los criterios para el diagnóstico de TDM incluidos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition* (DSM-IV). El diagnóstico se realizó mediante la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Los participantes debían tener un puntaje mínimo de 15 en la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAMD₁₇) y de 4 en la *Clinical Global Impression-Severity of Illness* (CGI-S). Los antecedentes de tratamiento antidepresivo se evaluaron mediante el *Massachusetts General Hospital* (MGH) *Antidepressant Treatment Response Questionnaire* (ATRQ).

La eficacia del tratamiento con duloxetina se midió mediante la HAMD, la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAMA), la escala CGI-S y la subescala de ansiedad y somatización de la HAMD. La respuesta al tratamiento se definió como la disminución del 50% del puntaje total de la HAMD en comparación con el inicio del estudio. La remisión se definió ante la presencia de un puntaje menor o igual a 7 en la HAMD₁₇. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento con duloxetina se estimaron mediante los motivos de interrupción y la presencia de efectos adversos. Asimismo, se efectuaron análisis electrocardiográficos y de laboratorio.

Resultados

Participaron 249 pacientes que recibieron duloxetina, 112 en lugar de su tratamiento anterior y 137 que no habían sido tratados hasta el momento de iniciar la investigación. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de la dosis final de duloxetina. En total, el 44% de los participantes presentaba depresión ansiosa, en tanto que el 56% padecía depresión no ansiosa. No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta a las características demográficas y el porcentaje de pacientes sin antecedentes de tratamiento. No obstante, los sujetos con depresión ansiosa presentaron resultados significativamente más desfavorables en la CGI-S, HAMD y HAMA en comparación con los pacientes con depresión no ansiosa.

No se percibió una diferencia significativa entre los sujetos con depresión ansiosa o sin ésta respecto de la eficacia de la farmacoterapia. Sin embargo, los primeros presentaron una mejoría superior en etapas más tardías del tratamiento en comparación con el grupo restante. Es decir, el cambio del puntaje de la HAMD para los sujetos con ansiedad fue estadísticamente superior desde el día 42 de estudio en comparación con lo observado en los pacientes sin síntomas de ansiedad.

No se advirtieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el puntaje de la CGI-S. No obstante, los pacientes con ansiedad presentaron un cambio del puntaje superior durante etapas más tardías del tratamiento. En cuanto al puntaje total de la HAMA, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en ningún momento de la terapia.

Al final del tratamiento, los índices de remisión para los pacientes ansiosos y no ansiosos fueron 50.9% y 54.4%, respectivamente. Los índices de respuesta fueron 67.9% y

65.4%, en el mismo orden. Dichas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. El período medio transcurrido hasta la remisión para los pacientes ansiosos y no ansiosos fue de 57 y 68 días, respectivamente. La diferencia entre ambos grupos no resultó significativa. El período medio transcurrido hasta la respuesta fue de 28 y 46 días, respectivamente.

El 34% de los pacientes ansiosos y el 25% de los no ansiosos interrumpieron el tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto de las razones de la interrupción. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al momento en que ello ocurrió. Los efectos adversos más frecuentemente referidos fueron náuseas, cefaleas, xerostomía, insomnio y diarrea. Se observó al menos un efecto adverso en el 87% y 90% de los pacientes ansiosos y no ansiosos, respectivamente. En general, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al índice de efectos adversos. Sin embargo, se observaron diferencias según el antecedente de tratamiento antidepressivo.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, luego de 12 semanas de tratamiento con duloxetina, los pacientes con depresión ansiosa presentaron una disminución superior del puntaje de depresión y de la subescala de ansiedad y somatización de la HAMD. No obstante, las diferencias de puntajes de la HAMA y de la CGI-S y de los índices de respuesta y remisión entre ambos grupos no fueron significativas al final del estudio.

La duloxetina resultó eficaz en individuos con depresión ansiosa, para quienes el período hasta la respuesta y la remisión fue más breve en comparación con lo observado en pacientes con depresión no ansiosa. Las diferencias podrían relacionarse con una mayor gravedad de los síntomas de los pacientes con depresión ansiosa al inicio del estudio. No obstante, en otros estudios se hallaron resultados diferentes.

La seguridad y tolerabilidad del tratamiento con duloxetina no se relacionó con la presencia de ansiedad. Los índices de interrupción debido a los efectos adversos del tratamiento o a otros motivos fueron similares entre los grupos. Asimismo, la incidencia y características de los efectos adversos no difirieron significativamente entre los pacientes con depresión ansiosa y no ansiosa. Entre los sujetos con depresión ansiosa no se observaron diferencias significativas respecto de la incidencia de efectos adversos según el antecedente o no de tratamiento antidepressivo.

En resumen, el tratamiento con duloxetina se asoció con una disminución significativamente superior del puntaje total y de la subescala de ansiedad y somatización de la HAMD en los pacientes con depresión ansiosa en comparación con aquellos con depresión no ansiosa. Los índices de remisión y respuesta fueron similares en ambos grupos al final del tratamiento. Sin embargo, los pacientes con depresión ansiosa presentaron una mejoría más rápida y un período medio hasta la respuesta significativamente menor. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento fueron comparables entre ambos grupos. Lo antedicho permite sugerir que los pacientes con depresión ansiosa mejoran al recibir duloxetina, en tanto que la respuesta a los ISRS generalmente es insatisfactoria.

Conclusión

La eficacia de la duloxetina en pacientes con depresión ansiosa es algo superior en comparación con la observada en aquellos con depresión no ansiosa. La tolerabilidad del tratamiento resulta similar en ambos grupos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93760

8 - Prevalencia de Síntomas de TDAH y Trastorno Oposicionista Desafiante en la Población Pediátrica de Argentina

Michanie C, Kunst G, Margulies D, Yakhkind A

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC); University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

[Symptom Prevalence of ADHD and ODD in Pediatric Population in Argentina]

Journal of Attention Disorders 11(3):363-367, Nov 2007

Los índices de prevalencia de TDAH en Argentina hallados en el presente trabajo fueron similares a los informados en estudios anteriores realizados en otros países, en los cuales se emplearon las mismas herramientas de evaluación.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es relativamente frecuente en la población pediátrica y se caracteriza por la presencia de inatención, hiperactividad e impulsividad. Con frecuencia se presenta en comorbilidad con otras entidades como el trastorno oposicionista desafiante, la conducta antisocial, los trastornos de ansiedad y la depresión. Los índices de prevalencia oscilan entre el 4% y el 12% en la población general de niños de 6 a 12 años, con una frecuencia superior entre los varones. Estos niños suelen presentar problemas en el desempeño escolar y conductual, y en las relaciones interpersonales. El trastorno oposicionista desafiante es la entidad comórbida más frecuente entre los pacientes con TDAH. Esta comorbilidad empeora los síntomas y acentúa las dificultades escolares, conductuales e interpersonales.

Las características epidemiológicas del TDAH no fueron estudiadas con profundidad en la Argentina, lo cual se debe a la gran influencia de la teoría psicoanalítica sobre los profesionales de la salud mental y pediatras. En general, los problemas conductuales se atribuyen a conflictos emocionales profundos originados en la interacción con los padres. Es más, a menudo el diagnóstico es descartado en ausencia de hiperactividad durante la consulta. En consecuencia, se realizan diagnósticos erróneos y tratamientos inapropiados. El objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia de síntomas de TDAH y trastornos asociados en niños de 6 a 12 años.

Pacientes y métodos

Participaron 300 niños, 149 varones y 151 niñas, de 6 a 12 años. Todos residían en Buenos Aires y pertenecían a la clase media o media baja. Para evaluar los síntomas de TDAH se empleó la *DuPaul Scale*. Para la evaluación de los síntomas de trastorno oposicionista desafiante se creó un cuestionario con un formato similar a la escala mencionada, según los 9 criterios diagnósticos para ese trastorno en el DSM III-R. Los cuestionarios fueron completados por los padres de los participantes. Para asegurar la realización de una evaluación correcta, los resultados de los cuestionarios fueron comparados con los de un grupo de pacientes con TDAH. Se evaluó la presencia de síntomas de trastorno oposicionista desafiante tanto en los pacientes con TDAH como en aquellos sin dicho trastorno.

Resultados

En la escala de TDAH, el puntaje medio correspondiente a los varones y a las mujeres fue 17.1 y 14.7, respectivamente. Para el diagnóstico de TDAH se requirió un puntaje mínimo de 30.1 para los varones y de 25.7 para las mujeres. El puntaje medio de la escala de trastorno oposicionista desafiante para los varones y las mujeres fue 8.9 y 7.9, respectivamente. Los puntos de corte respectivos fueron 16.8 y 14.9. De acuerdo con los resultados mencionados, 27 niños presentaron síntomas de TDAH, es decir, el 9.0% de los participantes. En lo que se

refiere al trastorno oposicionista desafiante, 24 niños lo presentaron, con una prevalencia del 8.0%. No se observaron diferencias entre los varones y las niñas en cuanto al diagnóstico de TDAH o trastorno oposicionista desafiante. El 5.5% de los pacientes sin TDAH presentó trastorno oposicionista desafiante. En cambio, dicho porcentaje entre los pacientes con TDAH fue de 33.3%. El porcentaje de repetición de grados fue del 7.3% para los niños sin TDAH, mientras que para los niños con TDAH fue del 30.7%.

Discusión

Los índices de prevalencia de TDAH hallados en el presente trabajo fueron similares a los informados en estudios anteriores realizados en otros países, en los cuales se emplearon las mismas herramientas de evaluación. La validez de los puntos de corte utilizados también se vio reflejada en el índice superior de conducta oposicionista observado entre los pacientes con TDAH en comparación con los participantes sin dicho trastorno. No se observaron diferencias entre las niñas y los varones respecto de la prevalencia de TDAH; esto no coincide con la frecuencia superior informada entre los últimos en muchos estudios. No obstante, dicho hallazgo concuerda con los resultados de un estudio sobre la prevalencia de TDAH en adolescentes brasileños.

La elevada incidencia de comorbilidad entre TDAH y trastorno oposicionista desafiante hallada en el presente estudio ya fue informada en otros llevados a cabo en la población general y en la población de pacientes de diversas clínicas psiquiátricas para niños y adolescentes. No se observaron diferencias significativas entre ambos sexos respecto de la comorbilidad con el trastorno oposicionista desafiante, en concordancia con lo hallado en un estudio australiano.

El índice de repetición escolar elevado informado en el presente estudio también coincide con los resultados de otras investigaciones nacionales e internacionales. Debe destacarse que los niños con un puntaje indicativo de TDAH pueden no presentar el trastorno sino sólo algunos síntomas significativos de éste. En consecuencia, el puntaje positivo para TDAH en la *DuPaul Scale* sólo sugiere la presencia del trastorno, cuyo diagnóstico se confirmará mediante una evaluación psiquiátrica completa.

En conclusión, la aplicación de herramientas diagnósticas similares en poblaciones pertenecientes a culturas diferentes arroja resultados equivalentes. Son necesarios estudios adicionales sobre la epidemiología del TDAH para comprender mejor la prevalencia y las manifestaciones del trastorno en diferentes países. Esto permitirá que el diagnóstico y tratamiento sean más tempranos y efectivos. Así, se podrán prevenir mejor los efectos deletéreos de la enfermedad en la población pediátrica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/93723

9 - Uso de Duloxetina en la Práctica Clínica: Evaluación de sus Efectos sobre los Síntomas Emocionales y Físicos de la Depresión Mediante un Estudio Abierto Multicéntrico

Wohlschlag M, Wiltse C, Greist J y colaboradores

Eli Lilly and Company, Indianápolis; Healthcare Technology Systems, Inc., Madison, EE.UU.

[*Duloxetine in Practice-Based Clinical Settings: Assessing Effects on the Emotional and Physical Symptoms of Depression in an Open-Label, Multicenter Study*]

Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 9(4):271-279, 2007

La administración de 60 mg de duloxetina una vez al día es efectiva y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor independientemente de la edad, el sexo, el origen étnico o el ámbito de atención.

La duloxetina es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Numerosos estudios han demostrado su efectividad, tolerabilidad y seguridad para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. No obstante, la generalización de los datos obtenidos en estudios controlados puede ser inadecuada debido a que la población de pacientes de la práctica clínica es muy heterogénea. Los síntomas de presentación y la respuesta al tratamiento pueden variar según el origen étnico de los pacientes. Acorde con lo informado en un estudio anterior, la etnia no caucásica, el sexo masculino, el desempleo, el nivel económico y educativo bajos y la disminución del funcionamiento y de la calidad de vida se asocian con índices bajos de remisión en depresión mayor. En el presente trabajo se estudió la efectividad de la duloxetina en sujetos con características clínicas muy diversas evaluados en la práctica clínica real. El propósito fue obtener datos generalizables sobre el tratamiento de los síntomas emocionales y físicos asociados con la depresión mediante la administración de duloxetina.

Pacientes y métodos

El estudio de fase IV fue abierto y multicéntrico y se llevó a cabo en el ámbito de la atención primaria y de la clínica psiquiátrica. Con el propósito de no alterar el curso normal del tratamiento habitual de los participantes, la recolección de datos en el lugar de atención fue realizada de modo de impactar mínimamente en la consulta médica habitual. Las evaluaciones se llevaron a cabo al inicio del estudio, a las 2 y 7 semanas de tratamiento. Los participantes fueron asignados a una fase abierta de tratamiento con 60 mg de duloxetina una vez al día durante 7 semanas. Durante la primera semana de tratamiento, se permitió la reducción de la dosis de inicio a 30 mg/día por razones de tolerabilidad del paciente. No obstante, desde la semana 2 todos los participantes recibieron 60 mg de la droga una vez al día.

Los participantes tenían 18 años como mínimo y reunían los criterios para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Los criterios de inclusión y exclusión fueron amplios para aumentar la generalización de los resultados.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la efectividad del tratamiento con 60 mg de duloxetina una vez al día. Con dicho propósito, se aplicó la *Clinical Global Impressions Severity of Illness Scale* (CGI-S), el *Somatic Symptom Inventory* (SSI) y el *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report* (QUIDS-SR). En segundo lugar se utilizaron las escalas *Clinical Global Impressions Severity of Physical Symptoms* (CGI-S-PS), *Patient Global Impressions-Improvement* (PGI-I) y *Mood and*

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

Physical Symptom in Depression (MAP-D). Asimismo, se empleó el *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form (Q-LES-Q-SF)* y la *Sheehan Disability Scale (SDS)*. Por último, la seguridad del tratamiento se estimó según los efectos adversos referidos por los pacientes y observados por los profesionales, y por la medición sistemática de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca.

Resultados

Un total de 2 419 pacientes completaron el estudio. La media de la edad fue 48 años y la mayoría eran de sexo femenino y de raza blanca. El 71.7% de los pacientes inició el tratamiento con 60 mg de duloxetina una vez al día, en tanto que el resto lo hizo con 30 mg en una sola toma. El 7.6% de los que comenzaron el tratamiento con 60 mg requirieron la disminución de la dosis. La duración media del tratamiento fue de 48 días. El 90% de los pacientes requirió al menos una droga concomitante, generalmente alprazolam, levotiroxina o zolpidem.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa de todos los parámetros de evaluación desde el inicio hasta el final del tratamiento. Al efectuar el análisis de eficacia según la edad, el origen étnico, el sexo y el ámbito de atención, las mejorías fueron significativas. Si bien todos los resultados de los parámetros de eficacia fueron superiores para los pacientes de raza blanca en comparación con los de otras razas, ninguna de las diferencias resultó estadísticamente significativa. Únicamente el puntaje de la CGI-S-PS fue significativamente más favorable para los sujetos menores de 65 años. Para el resto de los parámetros, no se detectaron diferencias significativas según la edad. Todos los parámetros de eficacia resultaron significativamente más favorables entre los pacientes del nivel primario de atención en comparación con aquellos atendidos en ámbitos especializados en psiquiatría. Lo mismo se observó entre las mujeres en comparación con los hombres.

El 10.8% de los participantes interrumpieron el tratamiento con duloxetina debido a los efectos adversos, principalmente náuseas, cefaleas, fatiga e insomnio. Aproximadamente el 56.4% de los pacientes que tomaron al menos una dosis de duloxetina experimentaron al menos un efecto adverso. Se observó un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia cardíaca entre el inicio y el final del estudio. No obstante, dicho aumento no fue considerado clínicamente relevante. No se detectaron cambios significativos de la tensión arterial. Se observó una disminución estadísticamente significativa, aunque sin importancia clínica, del consumo semanal medio de alcohol. La diferencia en el consumo de alcohol entre el inicio y el final de estudio no fue estadísticamente significativa.

Discusión

La administración de duloxetina se asoció con una mejoría significativa de la sintomatología física y emocional de la depresión. Las mejorías fueron significativas independientemente de las características de los pacientes y del ámbito de atención. De acuerdo con los resultados, la calidad de vida y el funcionamiento de los participantes mejoraron significativamente. Asimismo, la administración de 60 mg de duloxetina una vez al día resultó segura y adecuadamente tolerada en términos de efectos adversos y de interrupción de la terapia por dicha causa. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento observadas en el presente trabajo fueron similares a la informadas en los estudios controlados con placebo.

En general, los parámetros de eficacia arrojaron resultados significativamente superiores para las mujeres y para los pacientes atendidos en el ámbito primario. No se detectaron diferencias de eficacia estadísticamente significativas según el origen étnico. En cuanto a la edad, el resultado de la CGI-S-PS fue significativamente más favorable para los pacientes menores de 65 años. No se observaron diferencias significativas adicionales según las características de los pacientes.

Debido a la naturaleza del estudio, no puede determinarse si las diferencias significativas observadas en los parámetros de eficacia corresponden a diferencias reales de respuesta al tratamiento o a la ausencia de distribución aleatoria. El resultado del tratamiento con duloxetina se había evaluado en otro estudio prospectivo de gran magnitud, tanto en el ámbito de la atención primaria como psiquiátrica. Se informó que los índices de remisión eran inferiores en pacientes no caucásicos, de sexo masculino, desempleados, con bajos ingresos y nivel educativo y una mala calidad de vida al inicio del estudio. En cambio, no se informaron diferencias significativas según la edad o el contexto de atención. En cambio, en otras investigaciones efectuadas en el ámbito de la atención primaria los resultados fueron heterogéneos.

Acorde con lo hallado en otro estudio, al aplicar un tratamiento antidepresivo según las recomendaciones existentes, la remisión sería comparable en los ámbitos de la salud mental y de la atención primaria. Mientras que los psiquiatras tienden a prescribir las dosis más apropiadas, los médicos no psiquiatras logran mantener el tratamiento durante el período adecuado. Actualmente se sugiere que los modelos de atención integrada permiten proporcionar un tratamiento de calidad con un resultado superior. La diferencia entre la atención primaria y la atención psiquiátrica observada en el presente estudio podría relacionarse con un mejor reconocimiento y tratamiento del dolor por parte de los médicos generalistas. En cambio, los psiquiatras generalmente prestan más atención a los síntomas emocionales asociados con la depresión mayor.

El 71.4% de los pacientes completó el estudio y sólo el 10.8% interrumpió el tratamiento debido a los efectos adversos. Además, sólo el 7.6% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con 60 mg/día de duloxetina en una sola toma requirieron la disminución de la dosis. Es decir, la tolerabilidad del tratamiento sería generalmente adecuada. El presente trabajo permite completar los hallazgos de estudios anteriores controlados y aleatorizados.

Conclusión

La administración de 60 mg de duloxetina una vez al día es efectiva y bien tolerada para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor independientemente de consideraciones como la edad, el sexo, el origen étnico o el ámbito de atención.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php93804



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