

Resúmenes SIIC

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS DEL ARIPIPRAZOL

California, EE.UU.

El aripiprazol es eficaz, seguro y bien tolerado, y por su mecanismo de acción único representa una nueva línea terapéutica en las patologías psicóticas

Archives of general psychiatry 60: 681-690 2003

Autores:

Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Brain Imaging Center, University of California, EE.UU.

Título original:

[Aripiprazol, an Antipsychotic with a Novel Mechanism of Action, and Risperidone vs Placebo in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder]

Título en castellano:

Aripiprazol, un Antipsicótico con un Nuevo Mecanismo de Acción, y Risperidona *Versus* Placebo en Pacientes con Esquizofrenia y Trastorno Psicoafectivo

Introducción

Los antipsicóticos atípicos de segunda generación han marcado un importante avance en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. Estos fármacos tienen mucha menor frecuencia de efectos adversos extrapiramidales y riesgo muy inferior de disquinesia respecto de los agentes convencionales o de primera generación. El mejor perfil de tolerancia de los antipsicóticos más nuevos ha sido atribuido a su acción antagonista sobre los receptores de serotonina 5HT_{2A/C}, por su agonismo parcial sobre los 5HT_{1A} y por el antagonismo sobre los receptores de dopamina D₂. Si bien los antipsicóticos atípicos son eficaces respecto del placebo para el control de los síntomas positivos y negativos, también generan con gran frecuencia efectos adversos; entre ellos, hiperprolactinemia (causa de manifestaciones sexuales desfavorables, ginecomastia y galactorrea), aumento de peso, mayor riesgo de aparición de diabetes y prolongación del intervalo QT corregido (QTc); los cuales complican el tratamiento prolongado y disminuyen la adhesión de los enfermos a la terapia.

Todos los antipsicóticos disponibles -convencionales y atípicos- son antagonistas de los receptores D₂. Aunque el bloqueo de estos receptores en las vías mesolímbicas parece esencial para la reversión de los síntomas positivos, su antagonismo en otras regiones del sistema nervioso central explica la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP) y de hiperprolactinemia. Por lo tanto, los fármacos de acción agonista parcial D₂ constituyen una opción lógica y promisoría, dado que podrían inducir los efectos favorables sin SEP y alteraciones hormonales. Además, refieren los autores, se supone que en la etiopatogenia de la esquizofrenia hay mayor actividad dopaminérgica en algunas regiones del cerebro y muy escasa en otras. Así, un agonista D₂ parcial podría funcionar como antagonista en aquellas regiones con mayor expresión de dopamina (vías mesolímbicas), pero no en áreas con liberación normal de dicho neurotransmisor. Un fármaco con estas características podría asociarse con mejoría de los síntomas positivos sin inducir trastornos del movimiento o incremento en el nivel de prolactina.

El aripiprazol mostró *in vitro* una fuerte actividad agonista parcial en receptores D₂ humanos clonados. En estos experimentos, se asoció con propiedades agonistas cualitativamente similares -pero cuantitativamente diferentes- a las de la dopamina. En ausencia del neurotransmisor, el aripiprazol activa los receptores D₂; en cambio, en presencia de dopamina el agente inhibe su unión al receptor, por lo cual la actividad de este último se reduce. Sin embargo, dada la actividad intrínseca del aripiprazol, la acción de los receptores D₂ no se interrumpe por completo. Además, en experimentos *ex vivo* el fármaco inhibió la secreción espontánea de prolactina. Estudios preclínicos adicionales sugirieron que el fármaco tiene una afinidad relativamente alta por los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{1A}. El aripiprazol ejerce sobre estos últimos una actividad agonista parcial. Este fenómeno ha sido correlacionado con la eficacia clínica de la droga en pacientes con esquizofrenia. El antagonismo sobre los 5HT_{2A} sería responsable de la baja frecuencia de SEP y de los efectos beneficiosos sobre los síntomas negativos de la enfermedad.

El objetivo de este estudio consistió en evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia del aripiprazol en dosis de 20 mg y 30 mg por día en el control de síntomas agudos en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Se empleó risperidona -un antipsicótico atípico muy utilizado- como control activo para determinar la respuesta al tratamiento, pero el trabajo no estuvo diseñado para detectar diferencias en la eficacia de ambos agentes.

Métodos

Fueron incluidos hombres y mujeres no embarazadas ni en período de amamantamiento, entre 18 a 65 años, con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según los criterios del DSM-IV, hospitalizados por exacerbación psicótica aguda. Se evaluaron enfermos que habían respondido previamente a antipsicóticos (no clozapina) y que no habían estado internados durante al menos 3 meses en el año anterior al estudio. El puntaje de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) debía ser de al menos 60 y debían tener 4 puntos como mínimo en por lo menos 2 secciones de la subescala de psicosis (enfermedad moderada). El antecedente de violencia, intento suicida reciente o historia de abuso de alcohol o drogas en el mes previo al estudio fueron algunos de los criterios de exclusión.

El estudio, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, tuvo una duración de 4 semanas y se efectuó

en 40 centros de los Estados Unidos. Todos los pacientes pasaron por un período de lavado de 5 días para luego ser asignados a 4 tratamientos: aripiprazol en dosis de 20 mg por día (Ari20), aripiprazol 30 mg diarios (Ari30), risperidona 6 mg (Ris6) o placebo (n: 101, 101, 99 y 103 respectivamente). Los parámetros de eficacia consistieron en el puntaje de la PANSS y de la escala *Clinical Global Impression (CGI)*, con las subescalas de gravedad (*Severity*) CGI-S y mejoría (*Improvement*) CGI-I.

Resultados

El 70% de los enfermos (n: 283) era de sexo masculino. La edad promedio en cada grupo osciló entre 38.1 y 40.2 años. El 72% tenía esquizofrenia y el 28% trastorno esquizoafectivo. Al inicio, el puntaje de la PANSS fue en promedio 92.6 a 95.7 en los distintos grupos de tratamiento.

En general, el 60% (n: 242) completó las 4 semanas de estudio. El número de abandonos prematuros de la terapia fue mayor en el grupo placebo y similar entre los 3 grupos activos.

Ambas dosis de aripiprazol se asociaron con mejoría significativa de los 3 puntos primarios de evaluación (puntaje global de la PANSS, subescala de síntomas positivos y puntaje de la CGI-S respecto del placebo). La risperidona también fue sustancialmente más útil que el placebo.

Los parámetros secundarios de evaluación, es decir, puntaje en la subescala de síntomas negativos, porcentaje de pacientes con respuesta (enfermos con 30% o más de reducción del puntaje de la PANSS), magnitud de la mejoría en la subescala CGI-I y modificaciones en la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, mejoraron significativamente en enfermos asignados a Ari20, Ari30 y Ris6 respecto del placebo.

El índice de respuesta fue sustancialmente mayor en los 2 grupos de aripiprazol y risperidona en comparación con placebo. En general, ambas dosis de aripiprazol fueron bien toleradas. Los efectos adversos presentaron en su mayoría intensidad leve a moderada y por lo general no provocaron la interrupción del tratamiento. El 17%, 8%, 11% y 8% de los pacientes asignados a placebo, Ris6, Ari20 y Ari30, respectivamente, abandonaron el protocolo por aparición de efectos adversos. El más frecuente fue la psicosis, que afectó a 8 de 17 pacientes en el grupo placebo, a 5 de 8 enfermos en el Ris6, a 10 de 11 sujetos en el Ari20 y a 5 de 8 pacientes en el grupo Ari30.

El número de individuos con efectos adversos relacionados con el tratamiento fue similar en todos los grupos. Cefaleas, náuseas, vómitos, insomnio y somnolencia fueron las manifestaciones secundarias más comunes vinculadas con aripiprazol; en casi todos los casos aparecieron en la primera semana y no duraron más de 7 días. Salvo en el caso de somnolencia, no hubo evidencia de relación entre dosis y efecto.

Dos enfermos del grupo Ari20, 3 del Ari30 y 3 del placebo presentaron efectos adversos graves durante el estudio; se consideró que ninguno de estos episodios estuvo relacionado con el tratamiento.

La incidencia de SEP fue similar en pacientes tratados con risperidona y aripiprazol. El cambio en el puntaje de la *Simpson-Angus Scale* fue de -0.16, -0.09, -0.18 y -0.29 en los grupos Ari20, Ari30, Ris6 y placebo, respectivamente, sin diferencias significativas entre ellos. En el mismo orden, el cambio en el *Barnes Akathisia Rating Scale Global Score* fue de 0.15, 0.18, 0.14 y 0.11. La modificación en el *Abnormal Involuntary Movement Scale Score* fue de -0.27 (Ari20), -0.5 (Ari30), -0.6 (Ris6) y 0.1 (placebo). Sólo fue significativo, respecto del placebo, el cambio registrado en sujetos tratados con risperidona.

En los 3 grupos activos hubo aumento leve del peso corporal, aunque sustancialmente superior al del grupo control. Se produjo aumento significativo del peso (7% o más por encima del registro inicial) en el 2% de los sujetos del grupo placebo, 13% de los pacientes del grupo Ari20 ($p = 0.04$), 9% de los enfermos del grupo Ari30 ($p = 0.04$) y en el 11% de los asignados a Ris6 ($p = 0.03$).

El nivel sérico de prolactina descendió en todos los enfermos tratados con aripiprazol, mientras que se elevó en los individuos del grupo control (sin diferencias significativas entre ellos).

Ningún paciente tratado con aripiprazol presentó una concentración de prolactina por debajo del límite inferior de normalidad (2 ng/ml). La risperidona se acompañó de un aumento promedio de 47.9 ng/ml en el nivel de prolactina, significativamente superior en comparación con el placebo ($p < 0.001$). El porcentaje de pacientes con nivel de prolactina superior a los 23 ng/ml fue del 10.3%, 4.1%, 3.3% y 90.5% en los grupos placebo, Ari20, Ari30 y Ris6, respectivamente.

No hubo aumento clínicamente relevante del intervalo QTc en ninguno de los enfermos asignados al grupo placebo o a aripiprazol; este cambio se observó en el 3% de los que recibieron risperidona. Ningún paciente abandonó el protocolo por modificaciones en los signos vitales ni por anomalías bioquímicas, con excepción de 1 sujeto tratado con risperidona que presentó alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.

Comentario

Los resultados del estudio muestran que el aripiprazol en dosis de 20 mg y 30 mg por día es eficaz, seguro y bien tolerado por pacientes con exacerbación psicótica aguda de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Ambas dosis fueron superiores al placebo para mejorar los síntomas positivos y negativos. El fármaco fue estadísticamente superior al placebo en todos los parámetros primarios y secundarios de eficacia. La mejoría observada con aripiprazol fue similar a la obtenida con risperidona. Además, el aripiprazol se asoció con rápida mejoría de las manifestaciones clínicas; la eficacia se mantuvo durante las 4 semanas de tratamiento. Los hallazgos sugieren que se trata del primer agente que no es antagonista D2 puro. Sus efectos favorables no se acompañaron de alteraciones electrocardiográficas o de aumento marcado del peso o del nivel de prolactina. La mejoría sostenida y el perfil de tolerancia evidentemente favorecen el mayor cumplimiento de la terapia. La evidencia general indica que el aripiprazol podría representar una nueva generación de antipsicóticos para el control de enfermos con esquizofrenia.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué características tiene el aripiprazol?

- A. Se asocia con mejoría de los síntomas negativos y
- B. Se asocia con menor incidencia de efectos adversos que otros
- C. Tiene un rápido mecanismo de acción.
- D. Todas ellas.

Respuesta Correcta

ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEANA EN LA DEPRESION MAYOR

Munich, Alemania

La estimulación magnética transcraneana se ha convertido en un importante instrumento de investigación en neurofisiología clínica, como resultado de su potencial para estimular en forma no invasiva y focalizada regiones de la corteza cerebral; en este estudio se plantea la hipótesis de su utilización en episodios depresivos

CNS Drugs 17(6):383-403 2003

Autores:

Padberg F y Möller HJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilian University, Munich, Alemania

Título original:

[Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation]

Título en castellano:

Estimulación Magnética Repetitiva Transcraneana

Introducción

El tratamiento de la depresión mayor y sus trastornos relacionados ha sido foco prominente de investigación de la terapéutica psiquiátrica. Los principales objetivos del tratamiento incluyen la prevención de la cronicidad del trastorno mejorando la respuesta a los antidepresivos, el tratamiento de la resistencia a la terapia y la prevención de las recaídas. En los últimos años, se ha generado gran interés no sólo en los principios novedosos de los nuevos antidepresivos sino también en los abordajes no farmacológicos, tales como la privación del sueño, la estimulación magnética transcraneal (EMT) y, más recientemente, la estimulación del nervio vago.

La EMT se comenzó a utilizar en 1985 como método no invasivo para estimular electromagnéticamente la corteza cerebral en humanos.

El método es menos doloroso y mejor tolerado por los individuos que la estimulación eléctrica transcraneal. Estudios piloto han sugerido la aplicación de la EMT en varios trastornos neurológicos y psiquiátricos; en este último campo la primera aplicación terapéutica ha sido en el tratamiento de la depresión mayor. El objetivo de esta revisión es determinar si la EMT puede ser de utilidad como antidepresivo en la práctica clínica.

Estudios clínicos en la depresión mayor

El desarrollo de la EMT como modalidad de tratamiento para la depresión no ha seguido el proceso a partir de las fases I y II usuales para las drogas antidepresivas. Las limitaciones metodológicas han impedido el desarrollo de la EMT como una terapia antidepresiva; esas limitaciones incluyen: el alto número de distintos parámetros de administración requeridos; la ausencia de un modelo animal adecuado para estudiar los mecanismos de acción, parámetros, efectividad y efectos adversos, y la falta de programas comerciales como los que están disponibles para el desarrollo de las drogas y la estimulación vagal.

Estudios piloto y abiertos

En la década de 1990, varios autores comenzaron a investigar la EMT repetitiva (EMTR) como tratamiento antidepresivo, utilizando estimulaciones con un pulso único, durante un tiempo corto de 5 días. Los resultados de metaanálisis mostraron valores de reducción de la *Escala Indicadora para la Depresión de Hamilton* (EIDH) del 26% al 42%, ignorándose si las variaciones entre los estudios individuales eran debidas a variaciones en los parámetros de estimulación por medio de las relaciones entre dosis y respuesta, o a diferentes criterios de inclusión que podrían ser predictivos de las respuestas clínicas a la EMTR, o a ambos.

Efectos neurobiológicos en pacientes deprimidos

La disfunción de los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e hipotálamo-hipófisis-tiroides se cree que está involucrada en la fisiopatología de la depresión mayor, además de la interacción de los esteroides neuroactivos con los receptores gamma aminobutíricos para benzodiazepinas. Tomados en su conjunto, los hallazgos neuroendocrinos de varios estudios clínicos abiertos y controlados mostraron que los efectos de la EMTR sobre los distintos ejes neuroendocrinos difieren en varios aspectos de las acciones de las drogas antidepresivas, lo que apoya la idea de un mecanismo de acción diferente.

Estudios de efectividad controlados

Hasta la fecha, comentan los autores, no se han realizado estudios de efectividad controlados a gran escala, aunque la mayoría de los realizados, con un máximo de 71 pacientes, mostraron diferencias significativas luego de cortos períodos de tratamiento con EMTR. Recientemente se han publicado dos metaanálisis con resultados contradictorios, ya que uno de ellos apoya la robustez desde el punto de vista estadístico y el otro concluye que no existen evidencias contundentes de que los pacientes se benefician con las EMTR. Estas discrepancias podrían ser explicadas por los diferentes métodos aplicados.

Comparación entre las EMTR y la terapia electroconvulsiva

Sobre la base de que ambos son métodos de estimulación cerebral, se planteó la hipótesis de que las EMTR podrían reemplazar la terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión mayor. Si bien la medición de efectos sugiere que las EMTR son menos efectivas en la depresión resistente a la terapia, en tanto que el tratamiento electroconvulsivo tiene potente acción antidepresiva reconocida, varios grupos de investigadores los compararon. Aunque se observaron resultados promisorios para las EMTR se requieren más estudios para determinar si pueden constituir una alternativa al tratamiento electroconvulsivo en el futuro.

Seguridad de las EMTR

En relación con la gama de parámetros definidos de acuerdo con los consensos internacionales, las EMTR tienen un buen perfil de seguridad y son bien toleradas. No se encontraron cambios en la estructura cerebral, deterioro en el rendimiento neuropsicológico, cambios significativos en el umbral auditivo ni anomalías del electroencefalograma luego de 2 a 4 semanas de EMTR. Por lo tanto, no parecen ocurrir los efectos adversos observados con la terapia electroconvulsiva en el área cognitiva.

Los principales efectos adversos de las EMTR incluyeron malestar físico sobre el cuero cabelludo durante la terapia y cefaleas, posteriormente. Sin embargo, se debería prestar atención a la detección de efectos adversos psiquiátricos, la posibilidad de su aparición se debe mencionar a los pacientes al obtener su consentimiento escrito para la participación en estudios con EMTR.

Terapia magnetoconvulsiva

Este método relacionado con las EMTR se ha propuesto recientemente como una alternativa al tratamiento electroconvulsivo. Esta técnica es aplicada a intensidades mayores, que exceden ampliamente el umbral motor individual, para provocar una convulsión generalizada. Con relación a la terapia electroconvulsiva convencional podría proporcionar mayor control en términos del lugar de comienzo de la convulsión y la extensión de la estimulación cortical. Los estudios abiertos en seres humanos todavía se están llevando a cabo, por lo que deberá ser determinado el potencial de efectividad y el perfil de efectos adversos del método.

¿Qué pacientes se benefician con las EMTR?

Neuroimágenes funcionales: patrones de actividad prefrontal

Basados en el hallazgo clásico de hipoactividad funcionalmente reversible de las diferentes regiones cerebrales en la depresión mayor (como la corteza prefrontal), varios estudios se han dedicado a investigar si los patrones de actividad en distintas regiones de la corteza podrían predecir la respuesta clínica al tratamiento con EMTR. Los resultados demuestran que la atrofia prefrontal parece ser un factor negativo de predicción para la respuesta, y podría demandar estimulaciones de mayor intensidad.

Otro factor estructural que contribuye a la variación de la respuesta a las EMTR fue identificado recientemente por medio de la resonancia magnética, ya que varios investigadores encontraron reducción de efectividad del tratamiento al aumentar la distancia entre el anillo magnético y la corteza. El ajuste de la intensidad de estimulación del umbral motor individual, que depende de la distancia entre dicho anillo y la corteza subyacente, normalmente se corrige para el engrosamiento de la calota craneana y la atrofia general que envuelve la corteza cerebral. Sin embargo, la atrofia prefrontal puede ser desproporcionada en ciertas condiciones, como en las depresiones de larga data o en los ancianos, y la intensidad de estimulación puede ser demasiado baja, por lo que el umbral de estimulación es determinado sobre la corteza motora.

Variables neuropsicológicas y neurofisiológicas

Los estudios piloto para investigar estos parámetros predictivos de la respuesta antidepresiva luego del tratamiento con EMTR se encuentran actualmente en curso, aunque si se confirman resultados preliminares, las determinaciones electroencefalográficas y los potenciales evocados podrían ser de utilidad para identificar los pacientes que deberían recibir este tratamiento.

Parámetros clínicos

En varios estudios abiertos y controlados se comprobó que los pacientes añosos responden escasamente. Esta pobre respuesta ha sido explicada recientemente por el incremento de la atrofia frontal con la edad, que excede la atrofia de otras áreas cerebrales, por lo que se requiere estimulación de mayor intensidad para compensar la reducción de densidad actual inducida por la EMTR en las áreas prefrontales, la que es debida a mayor distancia entre el anillo magnético y la corteza en la vejez.

Con respecto a la sintomatología clínica, se informó que la presencia de síntomas psicóticos es factor de predicción negativa para la respuesta a las EMTR. Las respuestas a otros tratamientos antidepresivos podrían teóricamente también predecir la respuesta a las EMTR, particularmente si dichas respuestas están basadas en una fisiopatología común en subgrupos de pacientes. Hasta la fecha, solo tratamientos no farmacológicos como la privación parcial del sueño y la terapia electroconvulsiva han sido comparados con las EMTR. Los pacientes que no responden a la terapia convulsiva por estimulación eléctrica responden escasamente a las EMTR y, viceversa, un bajo índice de respuesta a la terapia electroconvulsiva fue informado en pacientes que previamente no responden a las EMTR. Sin embargo, los individuos que no responden a las EMTR pueden responder a la terapia electroconvulsiva, mientras que los que no responden a esta última es menos probable que lo hagan a las EMTR.

La privación del sueño es otro método utilizado en el tratamiento de la depresión, y parece ejercer efectos opuestos a las EMTR sobre la actividad en ciertas áreas prefrontales. La correlación inversa entre las EMTR y la privación parcial del sueño podría apoyar la idea de que los pacientes con distintos patrones de actividad prefrontal responden mejor a las EMTR de alta frecuencia.

Hasta la fecha, sólo los síntomas psicóticos y la falta de respuesta a la terapia electroconvulsiva parecen ser elementos clínicos útiles de predicción negativa para identificar los pacientes con menores posibilidades de beneficiarse con el tratamiento por EMTR.

Problemas metodológicos de las EMTR en los estudios clínicos

Además de las limitaciones de los diseños de los estudios y los tamaños de las muestras, la dosificación y el esquema de administración son más complejos que la farmacoterapia antidepresiva y, hasta hoy, no se ha informado una evaluación sistemática de los parámetros de estimulación.

Mientras que los investigadores son capaces de localizar la corteza motora primaria utilizando EMT por medio de la medición de los potenciales evocados motores, no existe tal medición objetiva para determinar la posición de la corteza prefrontal dorsolateral.

Usualmente se requieren adecuados controles placebo para determinar la efectividad de los antidepresivos, pero para algunas determinaciones como la privación del sueño o la terapia electroconvulsiva tal placebo no se encuentra fácilmente disponible. En la investigación de las EMTR se aplican varias condiciones denominadas "falsas" como comparaciones placebo, una de las más comunes es la inclinación del anillo magnético sobre la calota craneana. El primer problema es que algunas condiciones, como la inclinación del anillo a 45°, producen estimulación débil de la corteza, por lo que no puede concluirse que esta actividad débil ejerza también efectos neurobiológicos.

En segundo lugar, los pacientes pueden estar al tanto de las diferencias entre la EMTR activa y la falsa, debido a que las sensaciones sobre la calota y los artefactos acústicos están ausentes o son diferentes en condiciones "falsas". Finalmente, en los estudios controlados de EMTR, es difícil establecer un doble ciego, debido a que la persona que manipula el anillo está generalmente al tanto de esta condición. Por lo tanto, usualmente se emplea una abordaje de tipo "seudo" doble ciego, aunque varios grupos de investigadores han empleado anillos "falsos" inactivos o cabezales de descanso.

La EMTR en la práctica clínica: ¿qué clase de terapia es?

La investigación sobre este nuevo método comenzó en pacientes con depresión resistente a la farmacoterapia, ya que constituye una necesidad en esos casos. De acuerdo con los datos clínicos, la EMTR parece ser beneficiosa como terapia agregada o como monoterapia en aquellos casos. Sin embargo, se pueden concebir también otras aplicaciones: tratamiento primario como monoterapia; tratamiento primario como terapia

adyuvante para acelerar o incrementar la respuesta inicial a las drogas antidepresivas; aumento de otras acciones no farmacológicas, como la privación del sueño; sustitución de las sesiones únicas de terapia electroconvulsiva y reducción del número de sesiones requeridas, y tratamiento de mantenimiento a largo plazo similar al mantenimiento con la terapia electroconvulsiva.

Autoevaluación de Lectura

La estimulación magnética transcraneana repetitiva en la depresión mayor, podría ser de utilidad como:

- A. Monoterapia.
- B. Terapia coadyuvante.
- C. Terapia de mantenimiento.
- D. Todas las anteriores.

Respuesta Correcta

IDENTIFICACION Y TRATAMIENTO TEMPRANO DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

Dartmouth, Canadá

El diagnóstico y el tratamiento tempranos de la esquizofrenia son beneficiosos, pero la identificación temprana de estos pacientes es complicada. Diversos estudios muestran que muchos individuos conviven con síntomas de psicosis sin ser detectada por largo tiempo

International Journal of Clinical Practice 57(6):513-518 Jul-Ago 2003

Autores:

Bryden KE, Gardner DM, Kopala LC

Institución/es participante/s en la Investigación:

Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax; The Research and Community Education Group, Nova Scotia Hospital, Dartmouth, Canadá

Título original:

First Episode Psychosis: Early Intervention Strategies with Second-Generation Antipsychotic Medications

Título en castellano:

Primer Episodio de Psicosis: Estrategias de Intervención Temprana con Drogas Antipsicóticas de Segunda Generación

Introducción

Hace más de 50 años se propuso la idea de que la identificación y el tratamiento tempranos de la esquizofrenia podrían disminuir la gravedad de la enfermedad psicótica crónica, lo que se volvió factible con la aparición de los tratamientos somáticos y los fármacos antipsicóticos. Investigaciones actuales vuelven sobre estos acontecimientos, ya que los trastornos psicóticos siguen siendo los más graves entre las enfermedades psiquiátricas.

Los médicos de familia pueden tener un importante papel al valorar potenciales factores de riesgo en pacientes jóvenes en las fases preliminares de la enfermedad psicótica. En los casos que no desarrollaron una enfermedad manifiesta se puede instaurar un seguimiento junto con la intervención psicosocial. Actualmente se están realizando estudios que evalúan el efecto del tratamiento antipsicótico en etapas prodrómicas.

Informes publicados indican que la identificación y el tratamiento temprano del primer episodio psicótico obtienen mejor respuesta terapéutica con una remisión de los síntomas más veloz y completa que con el tratamiento tardío. Estudios clínicos encontraron remisión completa de los síntomas en 74% de los pacientes, mientras que 12% tenían remisión parcial. Estas tasas se relacionaron con el tiempo de psicosis sin tratamiento (TPST), asociando un período de TPST prolongado con un mayor tiempo para la remisión.

Ese tiempo sin tratamiento fue valorado en varios estudios, señalan los autores. La duración promedio de síntomas (desconfianza, alucinaciones, ilusiones, delirios, comportamientos bizarros) previos al primer episodio psicótico fue de 143 semanas. Esto indica que existe un período importante de tiempo con síntomas inequívocos de enfermedad mental durante el cual se podría realizar diagnóstico y tratamiento.

Para poder disminuir el tiempo con psicosis sin tratamiento y mejorar los resultados es necesario tener una estructura que permita una accesibilidad adecuada a los modelos de atención.

Existen factores -como el estigma social de tener una enfermedad mental- que inducen a los pacientes a no recibir un tratamiento temprano. Además, muchas comunidades no poseen profesionales experimentados en el diagnóstico y tratamiento de las fases tempranas de la psicosis, por lo que los síntomas tempranos pueden pasar inadvertidos y la posibilidad de tratamiento temprano se pierde.

Dado el beneficio que se obtiene con el tratamiento temprano de la psicosis, hay que tratar de evitar que ésta pase inadvertida en la práctica clínica y mantener conciencia del potencial desarrollo de este tipo de enfermedades en personas con factores de riesgo.

Se ha intentado buscar un "síndrome prepsicótico" o "prodrómico" que ayudaría en la identificación de pacientes con riesgo de esquizofrenia. Esta fase se reconoce generalmente como el intervalo desde el comienzo de los cambios en el comportamiento hasta el comienzo de los síntomas psicóticos. Un estudio encontró que los síntomas prodrómicos más frecuentes fueron pensamiento mágico y experiencias de percepción inusuales. Los síntomas más severos incluían falta de energía o motivación, cambios en la percepción, alteraciones en la velocidad del pensamiento y deterioro en el trabajo o el estudio.

Estos síntomas prodrómicos son notablemente inespecíficos, con un bajo valor predictivo. Además, 25% de

los pacientes no tenían signos o síntomas prodrómicos y 24% sólo tenía uno. Es por ello que los signos y síntomas prodrómicos tienen baja sensibilidad y especificidad y por lo tanto no son buenos elementos diagnósticos.

La combinación de pródromos con la presencia de factores de riesgo puede ser de ayuda en la detección temprana de la psicosis. Si se descubren cambios en el comportamiento se debe realizar un examen más completo en la búsqueda de factores de riesgo, como ser de sexo masculino y tener entre 18 y 24 años y tener una historia familiar de trastornos psiquiátricos importantes. La suma de estas características puede aumentar el diagnóstico de esquizofrenia en etapas tempranas.

Factores de riesgo para psicosis

Los factores de riesgo se dividen en tres categorías: edad, rasgo y estado. Las personas con mayor riesgo son los adolescentes y los adultos jóvenes. El rasgo son aquellas características permanentes del crecimiento biológico de una persona e incluyen género, historia familiar de psicosis, infección viral prenatal, complicaciones perinatales y anomalías estructurales cerebrales. El estado se refiere a las experiencias personales diarias como eventos estresantes y abuso de sustancias.

El riesgo de desarrollar psicosis ha sido formulado de acuerdo con varios modelos. La ausencia de un modelo unificado de la historia natural de la esquizofrenia indica la falta de conocimiento en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad. El entendimiento actual de la biología de la enfermedad considera un conjunto de trastornos de la corteza cerebral, con localización preferencial en la corteza prefrontal y en el lóbulo temporal. Esto afecta la capacidad de modular emociones, tomar decisiones, guardar información en la memoria y controlar el comportamiento.

Trastornos del movimiento

Se ha establecido que un número considerable de pacientes con un primer episodio de psicosis presentan trastornos del movimiento.

Un porcentaje de éstos presentan síntomas extrapiramidales como rigidez y bradiquinesia. Ya que estos síntomas son indistinguibles de los ocasionados por drogas es importante documentar la función motora antes del comienzo del tratamiento con antipsicóticos. Además, la presencia de estos síntomas extrapiramidales en pacientes sin medicación puede tener importancia pronóstica, ya que su aparición se asocia con la de características negativas importantes y retardo en la remisión de la psicosis.

Es importante prevenir los síntomas extrapiramidales en el tratamiento de la psicosis temprana, ya que éstos comprometen la adherencia al tratamiento; además, los pacientes con un primer episodio de psicosis son más sensibles a los efectos adversos que los pacientes crónicos. Algunos médicos recomiendan el tratamiento conjunto con agentes anticolinérgicos, que reducen los síntomas extrapiramidales pero producen cierto grado de deterioro cognitivo. Otra alternativa es usar dosis bajas de antipsicóticos.

El uso de antipsicóticos de segunda generación ha demostrado eficacia clínica; sin embargo, las dosis altas de risperidona y olanzapina se asocian con un incremento dependiente de la dosis de los síntomas extrapiramidales. La quetiapina, otro fármaco de segunda generación, tiene el beneficio de su baja toxicidad y alta tolerabilidad, lo que podría aumentar la adhesión al tratamiento.

Tratamiento

No farmacológico

La anamnesis inicial es una oportunidad importante para establecer una relación y detectar factores de riesgo. Se pueden encontrar indicios diagnósticos en los motivos del paciente para ciertas conductas y es necesario explorarlos en busca de rasgos psicóticos. También hay que buscar características especiales de psicosis, como alucinaciones o pensamientos bizarros, y es esencial evaluar el peligro de daño hacia el individuo y hacia otras personas.

Ante un cuadro de psicosis se programarán medidas farmacológicas y no farmacológicas. En pacientes de alto riesgo es necesario hacer un seguimiento cercano, lo que incluye vigilancia del desarrollo de psicosis o depresión, abuso de sustancias, agresión e intentos suicidas. Además se les debe ofrecer apoyo y tratamiento de problemas específicos como abuso de sustancias, conflictos familiares y dificultades educacionales o vocacionales.

Es importante la situación social del paciente, así como la idea de la familia en cuanto a la enfermedad y su tratamiento. La familia puede brindar importante información relacionada con los cambios de comportamiento y duración de los síntomas.

Farmacológico

Los receptores dopaminérgicos D2 son el blanco tradicional del tratamiento antipsicótico. Sin embargo, hay otros receptores, particularmente los del sistema serotoninérgico, que se pueden utilizar para tener un efecto farmacológico positivo.

Los antipsicóticos de primera generación son potentes antagonistas D2 y tienen la capacidad variable de interactuar con el sistema de serotonina. Los nuevos antipsicóticos de segunda generación tienen estructuras químicas y perfiles farmacológicos distintos, pero en general poseen mayor afinidad para los receptores de serotonina que para los dopaminérgicos. Estos parecen ser mejor tolerados y demostraron ventajas en el tratamiento de los síntomas negativos como apatía o la incapacidad de disfrutar la vida. La clozapina representa el tratamiento de referencia para la eficacia antipsicótica en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, aunque el riesgo de producir agranulocitosis ha limitado su uso. La risperidona es efectiva para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos. Diversos estudios mostraron que esta droga se une a receptores D2 y 5HT2 de forma dependiente de la dosis. Sus efectos adversos se relacionan con la dosis e incluyen síntomas extrapiramidales, aumento de peso y elevación de la prolactina.

La olanzapina ha demostrado mejor eficacia en los síntomas totales y negativos de esquizofrenia en comparación con el haloperidol, asociándose con menor incidencia de síntomas extrapiramidales. Las desventajas de la olanzapina incluyen efectos adversos anticolinérgicos, sedación y aumento de peso.

La quetiapina es efectiva tanto en los síntomas negativos como positivos de la esquizofrenia y se asocia con tasas de síntomas extrapiramidales similares al placebo a dosis terapéuticas. Por lo tanto, no se requiere medicación anticolinérgica para controlar los síntomas extrapiramidales, lo que es importante en relación con la función cognitiva. Otras ventajas son que no se asocia con aumento de los niveles de prolactina y que no produciría aumento de peso.

Conclusión

Gracias a la disponibilidad de antipsicóticos de segunda generación, dicen los autores, los pacientes en etapas tempranas de trastornos psicóticos pueden recibir un tratamiento más efectivo y mejor tolerado con un perfil de seguridad mejorado a largo plazo. La clozapina es el fármaco más efectivo disponible, aunque se restringe a pacientes resistentes a otros tratamientos debido a su asociación con agranulocitosis. La mayoría de los pacientes con un primer episodio de psicosis responden bien al tratamiento. Se pueden lograr mejorías sin

que deban sufrir síntomas extrapiramidales. Otros efectos adversos como la elevación de los niveles de prolactina y el aumento de peso siguen siendo una preocupación y deben ser controlados. El alto costo de las nuevas drogas tiende a ser bajo si se lo compara con el costo de la hospitalización. Las recomendaciones de la duración del tratamiento luego del primer episodio son de 12 a 24 meses, mientras que la duración luego de dos o más episodios es mucho mayor, quizá de por vida. Debido a esto es necesario implementar la prevención secundaria y priorizar los esfuerzos para reducir la morbilidad a largo plazo y para mejorar el funcionamiento general. Dada la frecuente aparición de psicosis en la adolescencia, los afectados sufren un deterioro biológico, social y psicológico importante que actúa en detrimento de su desarrollo social y ocupacional. Se debe tener en cuenta que existen barreras que dificultan el tratamiento temprano en pacientes con psicosis. La falta de conocimiento y el miedo de ser rechazado por la sociedad son un escollo importante. Por estos motivos, el médico de familia puede ser un eslabón valioso en la búsqueda de ayuda del individuo o de la familia.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué etapa de la vida suele comenzar la esquizofrenia?

- A. Niñez.
- B. Adolescencia.
- C. Ancianidad.
- D. En cualquier etapa.

Respuesta Correcta

IMPORTANCIA DE LA ETNOPSI COFARMACOLOGIA EN LA PRACTICA PSIQUIATRICA

Zaragoza, España

Las variaciones en la configuración enzimática, las distintas prácticas culturales y los sesgos profesionales influyen en el tratamiento de pacientes psiquiátricos

Actas Españolas de Psiquiatría 31(3): 156-162 2003

Autores:

García Campayo J y Alda M

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Título original:

[Elementos Básicos de Etnopsicofarmacología]

Título en castellano:

Elementos Básicos de Etnopsicofarmacología

Introducción

La mayoría de los estudios farmacológicos se efectúan en poblaciones blancas de adultos jóvenes norteamericanos de sexo masculino con extrapolación de los resultados a otros grupos. Sin embargo, los autores consideran que se requieren trabajos farmacológicos específicos en niños, ancianos, mujeres y en los distintos grupos étnicos. Es importante conocer el significado de los conceptos "raza" y "grupo étnico". El término raza generalmente se emplea para identificar propiedades y características genéticas y biológicas, aunque la distinción entre grupos raciales dejó de existir y su empleo induce a confusión. Por ello, en la actualidad se utiliza el término grupo étnico para describir la pertenencia a un grupo que comparte un origen nacional o regional común. En EE.UU. se considera que existen cinco grupos étnicos (afroamericanos, hispanos, asiáticos, nativos americanos y esquimales, y europeos). La etnofarmacología comprende dos aspectos principales como la etnofarmacogenética y las influencias socioculturales en la farmacoterapia.

Etnofarmacogenética

El efecto de los psicofármacos está determinado por la farmacocinética (determina qué porcentaje de la droga alcanza el órgano blanco) y la farmacodinamia (define la respuesta del organismo). De los procesos asociados con la primera (absorción, distribución, metabolización, excreción), la metabolización presenta las mayores variaciones interindividuales e interétnicas. Las enzimas del sistema citocromo P-450 son los principales determinantes del metabolismo de los psicofármacos.

Las enzimas CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 (la más estudiada) y CYP3A4 metabolizan la mayoría de estos agentes, cuyas actividades están determinadas por polimorfismos genéticos que varían entre los grupos étnicos. Para la enzima CYP2D6 se identificaron más de 50 alelos que permiten la clasificación de los individuos como metabolizadores deficientes, intermedios, amplios o ultrarrápidos. La población de metabolizadores ultrarrápidos es máxima en países árabes (20%), intermedia en España (4%) y casi nula (1%) en el resto de Europa. Por otra parte, el 20% de los asiáticos del lejano oriente y el 5% de los europeos son metabolizadores deficientes. La actividad de las enzimas P-450 también puede verse afectada por factores externos (alimentos y medicinas alternativas) o internos (hormonas y otras sustancias endógenas).

Influencias socioculturales en la farmacoterapia

Los efectos de la farmacoterapia están determinados en parte por la relación entre médico y paciente, que influye en el grado de adherencia al tratamiento. También están asociados con el empleo de medicinas tradicionales, utilizadas con frecuencia de forma conjunta sin informar al médico. La forma de administración del fármaco también es cultural; en la mayoría de las culturas no occidentales el tratamiento se administra

una vez. Por otra parte, la necesidad de seguir una terapia durante semanas, antes de experimentar efectos terapéuticos, es incomprensible en muchas culturas y disminuye radicalmente su cumplimiento. La cantidad de agentes pautados también puede interpretarse de distintas maneras; muchos pacientes occidentales le temen a la interacción farmacológica y rechazan las terapias con varios agentes, mientras que integrantes de diversas culturas dudan de la competencia del profesional cuando les prescriben monoterapia.

Aspectos farmacológicos generales desde la perspectiva transcultural El cumplimiento de la terapia en pacientes psiquiátricos varía entre el 20% y el 29%. Los autores destacan que la etnicidad influye en el tratamiento. No es fácil separar el impacto de la cultura respecto de la influencia de otros aspectos, como nivel cultural bajo, desconocimiento de la enfermedad o del funcionamiento de los fármacos. Por ello se recomendó el empleo de un modelo explicativo, originalmente propuesto por Kleinman, que facilita la valoración sistémica de las creencias y expectativas del paciente. El modelo incluye los patrones de malestar, atribución (causa de la enfermedad, percibida por el paciente), preferencias y experiencias previas y percepción del estigma. El modelo permitiría disminuir las diferencias entre los modelos explicativos de enfermedad que defienden el paciente y el profesional.

Recomendaciones sobre el empleo de psicofármacos en las diferentes etnias Las presentes recomendaciones no pretenden ser exclusivas, sino un resumen de los principales datos conocidos hasta ahora. Los trastornos de ansiedad en la raza negra con frecuencia son sobrediagnosticados como psicosis. Los afroamericanos con trastorno de angustia y agorafobia, patología más frecuente en esta minoría, pueden presentar alucinaciones o miedos delirantes que son interpretados como psicosis. Las obsesiones, patología poco frecuente en este grupo, cuando son egodistónicas pueden ser interpretadas como delirios o trastornos del pensamiento y diagnosticarse como psicosis. En el estrés postraumático también son frecuentes los errores diagnósticos debido a que el grupo suele exhibir síntomas psicóticos e ideación paranoide. Desde el punto de vista etnopsicofarmacológico no existen datos que recomienden variaciones en el empleo habitual de ansiolíticos.

Los trastornos afectivos en pacientes negros son diagnosticados en más del 50% de los casos como esquizofrenia, motivo por el cual reciben antipsicóticos y se los ingresa con mayor frecuencia en psiquiátricos. Claramente constituye un sesgo cultural con connotaciones racistas debido a que los estudios de prevalencia no muestran diferencias entre la raza blanca y la raza negra. El fenómeno se debería a que los enfermos de raza negra con trastorno bipolar presentan con mayor frecuencia el subtipo de cicladores rápidos y episodios con síntomas psicóticos, cuadros resistentes al litio. En la depresión son más frecuentes los rasgos paranoides y la existencia de suspicacia. Los individuos negros parecen responder más rápidamente que los blancos a los antidepresivos tricíclicos, agentes que también son más tóxicos.

Entre 45% y 70% serían metabolizadores lentos, lo que explicaría el fenómeno. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían ser los agentes de elección en este grupo dado su menor efecto sobre el sistema hepático enzimático citocromo P-450.

Por otra parte, diferencias en el metabolismo del litio podrían producir mayor frecuencia de efectos adversos. En la raza negra es recomendable utilizar los nuevos estabilizadores del estado de ánimo por sus menores efectos secundarios y porque son más eficaces en las formas clínicas atípicas. El empleo excesivo de neurolepticos podría explicar parcialmente la menor tolerancia al litio, ya que su asociación es frecuente.

Asimismo, los pacientes de raza negra, a los que se les diagnostica esquizofrenia con mayor frecuencia, reciben dosis más elevadas de neurolepticos, generalmente de administración intravenosa porque se considera que no cumplirán la terapia. En general son vistos como los pacientes más violentos y peligrosos. Este sesgo social se debería a razones antropológicas en relación con el miedo de la población blanca frente a la raza negra. Respecto de los neurolepticos, este grupo de individuos respondería más rápida e intensamente que los blancos. El efecto diferencial más importante comprende la mayor frecuencia de discinesia tardía, con valores del 47%. No queda claro si el fenómeno se debe a un defecto congénito o enzimático o si es secundario a la excesiva administración de neurolepticos. Por ello, los agentes clásicos serían menos recomendables, la olanzapina y la risperidona parecen ser alternativas interesantes.

Por otra parte, no existen conclusiones claras respecto del empleo de ansiolíticos en hispanos. Estos parecen mostrar mejor respuesta a los antidepresivos tricíclicos con la mitad de la dosis, por lo que también experimentan efectos secundarios con mayor frecuencia, con tendencia a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos estudios no comprobaron diferencias entre hispanos y blancos. Varios trabajos confirman que las dosis de neurolepticos típicos que se administran a asiáticos e hispanos son notablemente inferiores y que, en general, se emplean con mayor frecuencia agentes de baja potencia. Las diferencias se deberían a efectos ambientales vinculados con la cultura, como la dieta, exposición a toxinas y tabaquismo.

En otro orden, los asiáticos requieren dosis inferiores de benzodiazepinas. Aunque existen estudios contradictorios se acepta que estos pacientes necesitan dosis inferiores de antidepresivos tricíclicos. Los inhibidores de la monoaminoxidasa suelen no utilizarse en asiáticos porque muchas de sus comidas tradicionales poseen tiramina y podrían producir el "efecto queso". Sin embargo, cuando se utilizan deben emplearse dosis elevadas de fenelzina porque la mayoría de los pacientes son acetiladores rápidos. En relación con los estabilizadores del estado de ánimo, los asiáticos parecen responder con dosis plasmáticas más bajas. Estos individuos reciben dosis significativamente inferiores de neurolepticos, posiblemente debido a interacciones con la dieta y por presentar niveles más altos de antipsicóticos en plasma. El grupo experimenta mayor riesgo de distonias agudas, sin diferencias en relación con el riesgo de acatisia. Respecto de la discinesia tardía, se acepta que los asiáticos presentan mayor riesgo de experimentarla, motivo que requiere la reducción de la dosis.

Conclusión

La etnopsicofarmacología requiere estudios metodológicos más concluyentes que permitan establecer recomendaciones clínicas precisas. El fenómeno de la inmigración constituye un estímulo decisivo para la investigación en el área, finalizan los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los agentes de elección para el tratamiento de la depresión en pacientes de raza negra?

- A. Antidepresivos tricíclicos.
- B. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- C. Inhibidores de la monoaminoxidasa.
- D. Antidepresivos bicíclicos.

Respuesta Correcta

ESTRATEGIAS PARA EVITAR EL *SWITCH* MANIACO INDUCIDO POR AGENTES ANTIDEPRESIVOS

Bordeaux, Francia

El *switch* maniaco inducido por agentes antidepresivos es un importante riesgo que se presenta durante el tratamiento de la depresión bipolar. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina parecen ser los agentes con menor riesgo de inducir un *switch* maniaco

Drug Safety 26(5):337-351 2003

Autores:

Henry C. Demotes-Mainard J

Institución/es participante/s en la investigación:

Service Universitaire de Psychiatrie, CH Charles Perrens, Bordeaux, Francia

Título original:

[Avoiding Drug-Induced Switching in Patients with Bipolar Depression]

Título en castellano:

Evitar el *Switch* Maniaco Inducido por Drogas en Pacientes con Depresión Bipolar

Introducción

Se han realizado numerosos estudios que intentan definir el tratamiento para la manía y la profilaxis del trastorno bipolar; por el contrario, son muy pocos los estudios que se han centrado específicamente en las estrategias de tratamiento para la depresión bipolar, y los resultados han sido limitados y no concluyentes. De hecho, la mayor parte de lo que se conoce acerca del tratamiento de la depresión se deriva de estudios clínicos que excluyen de manera sistemática a pacientes con depresión bipolar.

En general, los episodios depresivos en pacientes bipolares se asocian con una considerable morbilidad y mortalidad. La duración promedio de los episodios depresivos bipolares es mayor que la de los episodios maníacos, y más del 20% de ellos presentan un curso crónico. Agregado a ello, el 19% de los pacientes bipolares se suicidan. Sin embargo, las preocupaciones concernientes con el riesgo de aparición de episodios maníacos y la ciclación rápida, ambos asociados al tratamiento con antidepresivos (ATD), continúan dificultando el establecimiento de un paradigma óptimo de tratamiento para la depresión bipolar.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre la base de la bibliografía que se centra en el riesgo de *switch* maniaco (SM); es decir, pasaje rápido de un episodio depresivo a un episodio maniaco durante el tratamiento de la depresión bipolar.

Normas para el tratamiento de episodios depresivos en pacientes bipolares

Existe poca información específica sobre la eficacia de los ATD en la depresión bipolar. En general, los resultados de los estudios de depresión no bipolar se extienden a la depresión bipolar, a lo que además se agrega que los pacientes con depresión bipolar son con frecuencia excluidos de los estudios.

Las normas para el tratamiento de la depresión bipolar sugieren diferentes tratamientos que dependen de la gravedad del episodio depresivo actual y del tipo de bipolaridad. En los pacientes bipolares tipo I con depresión psicótica, los tratamientos que se recomiendan son la TEC (terapia electroconvulsiva) o la combinación de un antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo y un ATD. Para la depresión grave sin rasgos psicóticos, el tratamiento de elección es la combinación de un estabilizador del estado de ánimo y de un ATD. Para episodios de depresión mayor leve, se recomienda el uso de un estabilizador del estado de ánimo solamente o combinado con un ATD, pero no se debe usar el ATD sin el estabilizador del estado de ánimo en pacientes bipolares tipo I. Para los pacientes con trastorno bipolar de tipo II, los ATD pueden emplearse solos, si los episodios hipomaniacos son leves e infrecuentes. La psicoterapia también puede ser de utilidad para este grupo de pacientes. El ATD de elección para el trastorno bipolar es el bupropión o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Después de la recuperación de un episodio de depresión mayor dentro del trastorno bipolar, el interrogante que se plantea es por cuánto tiempo debe prolongarse el tratamiento con ATD. Si bien no existe consenso a este respecto, para la mayoría de los profesionales la decisión depende de la evaluación de los antecedentes y de la respuesta a la medicación.

Agentes farmacológicos y mecanismos de acción

La mayor parte de los conocimientos actuales sobre mecanismos biológicos subyacentes a las alteraciones del estado de ánimo derivan de la información farmacológica. Los agentes farmacológicos más ampliamente usados para los episodios maníacos son los antipsicóticos y los estabilizadores del estado de ánimo.

Antidepresivos y SM

Tricíclicos

Bunney realizó una revisión de 80 estudios en 3 923 pacientes tratados con tricíclicos para la depresión, y encontró que la incidencia de manía e hipomanía fue del 9.5%. Un estudio que compara 2 años de mantenimiento con litio con 2 años de mantenimiento con imipramina en pacientes unipolares y bipolares informó que el 67% de los pacientes bipolares que recibieron imipramina tuvieron episodios maníacos, lo cual representa el doble de la tasa espontánea del grupo placebo. Un estudio multicéntrico a gran escala de pacientes con enfermedad bipolar tipo I comparó los tratamientos de mantenimiento con litio, imipramina o una combinación de ambos. De los pacientes tratados con imipramina un 53% tuvo episodios maníacos o mixtos recurrentes, un 26% de los tratados con litio y el 28% de los que recibieron una combinación de ambos. Sin embargo, estos estudios no responden el interrogante concerniente al SM inducido por tricíclicos. Establecen cómo prevenir nuevos episodios en función del tratamiento de mantenimiento, que podría deberse al curso natural de la enfermedad más que a un SM. Uno de los autores afirma que el 44% de los pacientes

con ciclotimia desarrolla una clara hipomanía en el curso del tratamiento con tricíclicos y que esto representa un criterio valedero para su inclusión en el grupo de los trastornos afectivos bipolares. En otro estudio realizado en 19 pacientes bipolares tipos I y II cuyo tratamiento incluía períodos con administración de tricíclicos, 18 de ellos mostraron SM durante el tratamiento con estos fármacos. El inicio de los episodios maníacos se produce, en promedio, 21 días después de iniciado el tratamiento, mientras que el tiempo promedio de inicio de la hipomanía en pacientes bipolares tipo II fue de 35 días. Este estudio de Wehr y Goodwin es conocido por sus resultados en relación con la ciclación rápida inducida por los tricíclicos en pacientes maníacos depresivos. No obstante, otro estudio arrojó resultados controvertidos, ya que afirma que los tricíclicos no incrementarían el riesgo de SM. Sin embargo, estos resultados deben considerarse con precaución y teniendo en cuenta la definición de SM. De cualquier manera, es posible que la misma enfermedad contribuya con la aparición del SM, independientemente de que el paciente se encuentre bajo tratamiento ATD. De hecho, otro estudio demostró que sobre un total de 51 pacientes, 35% de ellos presentaron episodios maníacos inducidos por ATD heterocíclicos, mientras que el 26% experimentó una aceleración en la ciclación. Otros estudios compararon la incidencia del SM entre distintos tipos de ATD. Algunos datos revelan que el SM se produce con mayor frecuencia con los tricíclicos (11.2%) que con los ISRS (3.7%) o placebo (4.2%).

No obstante, dicen los autores, estas cifras aparentemente bajas de incidencia deben considerarse con cautela, debido a la ausencia de algunos datos: faltaba información sobre estabilizadores del estado de ánimo, no se incluyeron pacientes bipolares tipos I y II, no se consideró un estricto diagnóstico de manía e hipomanía, se desconoce el porcentaje de cicladores rápidos así como la duración entre el inicio del tratamiento y el inicio de la euforia. Otro estudio, agregan, demostró que el SM se produjo en el 28% de los pacientes, siendo extremadamente disruptivo en el 10% de los casos. Sorpresivamente, el tratamiento ATD combinado con estabilizadores del estado de ánimo no se asoció con una mayor frecuencia de SM. No obstante, los tricíclicos se asociaron con SM más intensos.

ISRS

El buen perfil de tolerancia y seguridad de los ISRS ha hecho de estas drogas el tratamiento estándar de primera línea para la depresión bipolar. Sin embargo, son escasos los informes que han establecido la eficacia de los ISRS en la depresión bipolar y el riesgo de manía inducida por estas drogas. Lamentablemente, unos escasos pacientes de un estudio que compara fluoxetina con imipramina y placebo estaban recibiendo litio, lo cual dificultó la interpretación del riesgo de manía asociado con el uso de ATD en combinación con estabilizadores del estado de ánimo. La tasa de SM fue baja en los 3 grupos estudiados en la etapa a doble ciego, de 6 semanas, pero en la fase del estudio cruzado, cerca de un 15% de los pacientes tratados con fluoxetina hicieron un SM. Así, este estudio muestra que también después de 3 semanas de terapia el grado de respuesta al tratamiento con fluoxetina (60%) fue mejor que con imipramina (40%), pero no estadísticamente significativo, y que sólo el 7% de los pacientes tratados con fluoxetina suspendieron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos, a diferencia del 30% que debió interrumpir el tratamiento con imipramina. En otro estudio se comparó paroxetina con imipramina y placebo, como coadyuvantes del litio en pacientes bipolares tipo I con depresión refractaria. Ningún caso de manía se informó durante el tratamiento con paroxetina mientras que sí se presentó en el 10% de pacientes tratados con imipramina. Otro estudio a doble ciego comparó la adición de paroxetina a un estabilizador del estado de ánimo como el carbonato de litio o el valproato de sodio con otro grupo tratado con un segundo estabilizador del estado de ánimo. Si bien se observó una mejoría significativa en ambos grupos, la tasa de abandono de tratamiento fue significativamente más elevada para el grupo tratado con los 2 estabilizadores del estado de ánimo que para el grupo tratado con un estabilizador del estado de ánimo y paroxetina. El agregado de paroxetina, sin embargo, no llevó a la aparición de manía en un período de 6 semanas. Las más largas series de tratamiento con ISRS (monoterapia con fluoxetina) en pacientes bipolares tipo II y en pacientes no bipolares informaron una baja tasa de SM en pacientes bipolares (3.8% durante un período de tratamiento de 12 semanas). Por su parte, al evaluar la respuesta de 44 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, se encontró que el SM o hipomaniaco se produjo en un 24% de los casos tratados con ISRS, y que no se habían encontrado diferencias significativas entre el *switch* provocado por fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina, aunque el tamaño de la muestra fue demasiado pequeño para considerar los resultados como concluyentes. Hasta el momento, no existe ningún ISRS que sea de elección para el tratamiento de la depresión en pacientes bipolares.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Uno de los estudios informó una frecuencia de SM del 21% con el uso de IMAO irreversibles y no selectivos y del 25% con imipramina dentro de las 12 semanas de tratamiento. La moclobemida, un IMAO reversible, al igual que la tranilcipromina parece ser eficaz en la depresión bipolar, aunque no existe información disponible acerca de la incidencia del SM con su uso.

Otro estudio demuestra que tanto los IMAO como el bupropión pueden desencadenar SM más leves que aquellos que se producen por el empleo de tricíclicos o fluoxetina. En otra de las investigaciones en las que se comparó eficacia, perfil de tolerancia y riesgo de precipitar manía con el uso de moclobemida e imipramina para el tratamiento de la depresión bipolar, no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos. Así, algunos autores sugieren que aunque los IMAO no sean fáciles de prescribir, ofrecen la mejor alternativa a la terapia electroconvulsiva (TEC) para los pacientes bipolares que no responden a los ISRS o al bupropión. No obstante, los IMAO no pueden usarse al poco tiempo de haber usado un ISRS, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, y deben prescribirse con sumo cuidado en pacientes que toman litio.

Bupropión, otros ATD nuevos y TEC

Se ha sugerido que el bupropión, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y dopamina podría ser óptimo para el tratamiento de la depresión bipolar, no sólo por su eficacia y su buen perfil de efectos adversos, sino también debido a su bajo riesgo de inducir un SM o hipomaniaco. Uno de los más recientes estudios a doble ciego realizado en pacientes con depresión bipolar a los que se les agregó bupropión o desipramina a un régimen de tratamiento con litio o anticonvulsivo, mostró que los episodios de manía o hipomanía se observaron en 5 de 10 pacientes a los que se les agregó desipramina pero sólo en 1 de 9 pacientes a los que se les agregó bupropión. No obstante, otros autores no han encontrado que esta droga tenga menos probabilidades de producir un SM que otros ATD. Otro estudio reciente informa de la eficacia de la venlafaxina en el tratamiento de la depresión unipolar y bipolar, a lo que se le agrega el bajo riesgo de SM en el tratamiento a corto plazo de 6 semanas. Sin embargo, el período de evaluación de este estudio resulta demasiado corto para sacar conclusiones y algunos informes sugieren la posible aparición de SM con el uso de venlafaxina. De hecho, un estudio que comparó paroxetina con venlafaxina demostró un riesgo ligeramente aumentado de SM con el uso de venlafaxina. De cualquier modo, algunos autores consideran que la venlafaxina sería la segunda mejor opción para la depresión bipolar que no responde al tratamiento con ISRS o bupropión.

Por otra parte, hasta el momento la experiencia de tratamiento de la depresión bipolar con otros de los

nuevos ATD es limitada y el riesgo de SM aún no ha podido estimarse con exactitud. Con respecto al riesgo de SM en pacientes tratados con TEC, éste ascendería al 37.5%, comparado con el 29.5% en pacientes que reciben ATD y con el 28.5% en pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento.

Efectos paradójicos de los ATD: manía o hipomanía inducida por la interrupción de la medicación ATD

Algunos autores describen el riesgo de SM con el uso combinado de ATD en pacientes bipolares. Esto sugiere la necesidad de probar con algún otro tipo de ATD antes que utilizar una combinación de ellos en pacientes bipolares con depresión persistente. De hecho, se informó de un caso de SM que se produjo a los 4 días de haber comenzado un tratamiento con bupropión y 2 días después de haber suspendido la fluoxetina. Si bien los autores especularon con la posibilidad de que el episodio maniaco hubiera sido provocado por la combinación de estos 2 agentes, el intervalo de 4 días parecía demasiado corto, ya que el inicio de la actividad ATD y el *switch* inducido por bupropión con frecuencia se produce más tardíamente.

Sin embargo, es posible que el cambio del estado de ánimo no se deba a la combinación de estos 2 ATD, sino más bien a la suspensión de la fluoxetina. Este efecto ya había sido descrito por otros autores que informaron de 6 episodios maniacos relacionados con la suspensión de la medicación en pacientes bipolares. Este fenómeno también se ha descrito en el caso de suspensión de ATD y se caracteriza por malestar gastrointestinal somático general acompañado de ansiedad y agitación, trastornos del sueño, trastornos del movimiento, hipomanía o manía. Este síndrome parece relacionarse con una sobreestimulación colinérgica inducida por la suspensión de la medicación, lo cual resulta en una hipersensibilidad de los receptores muscarínicos a la acetilcolina.

La suspensión de los ISRS puede tener efectos similares: después de interrumpir el tratamiento con un ISRS, los pacientes pueden presentar síntomas hipomaniacos, que algunas veces resultan en un episodio maniaco real, pocos días después de la suspensión abrupta de la medicación. Es posible que la interrupción más gradual, aun después de haber aparecido los síntomas hipomaniacos, ayude a evitar el empeoramiento de la hipomanía.

Antipsicóticos atípicos y posible inducción de estados maniacos o hipomaniacos

La clozapina, la risperidona y la olanzapina son comercializadas para el tratamiento del trastorno psicótico. Estos antipsicóticos atípicos provocan menos efectos adversos extrapiramidales (EP) y presumiblemente menores riesgos de padecer disquinesias tardías, en comparación con los neurolépticos típicos o convencionales.

Numerosos estudios señalan como evidencia preliminar el efecto antimaniaco o de estabilizador del estado de ánimo de estos agentes. No obstante, a pesar de su documentada eficacia antimaniaca, estas drogas también podrían provocar efectos paradójicos consistentes en la inducción de episodios maniacos en sujetos bipolares. Esto a su vez genera interrogantes acerca del mecanismo involucrado en la aparición de efectos adversos en los antipsicóticos atípicos. Las características farmacológicas de estos agentes es su más alta potencia como antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} que de los receptores dopaminérgicos D₂.

La manía inducida con risperidona sería dependiente de la dosis.

Las dosis bajas podrían resultar en el bloqueo del receptor 5-HT_{2A}, pero no del D₂. El antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} podría entonces llevar a la desinhibición en la liberación frontal de dopamina, lo cual podría dar cuenta de la inducción de episodios maniacos. Sería interesante saber si un mecanismo similar es el responsable de los efectos de la olanzapina. Si bien esta hipótesis resulta atractiva, sólo se ajusta en parte con la información de los casos publicados en los que los pacientes habían recibido altas dosis de risperidona. Recientemente se ha propuesto otro mecanismo que explique la liberación de dopamina frontal inducida por antipsicóticos atípicos. Según esta hipótesis, se produciría el bloqueo combinado tanto de los receptores D₂ como de los receptores 5-HT_{2A}, lo cual podría estimular la capacidad del receptor 5-HT_{1A} para incrementar la liberación de dopamina frontal.

Así, el estado funcional del sistema serotoninérgico sería crítico para los efectos que tendrían estas drogas sobre la liberación frontal de dopamina. En algunas circunstancias, los cambios en la liberación endógena del neurotransmisor (NT) podrían dar cuenta de los cambios en los efectos de las drogas.

Así, por ejemplo, un agonista parcial podría actuar como agonista cuando la liberación endógena del NT es baja, y como antagonista cuando la liberación endógena del NT es elevada. Es posible que el equilibrio entre las actividades de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico sea anormal durante los episodios maniacos, lo cual resultaría en un perfil alterado en la ocupación de los receptores 5-HT_{2A} y D₂ que expliquen los diferentes efectos psicofarmacológicos de estas drogas. Más aun, los pacientes bipolares muestran alteraciones constitutivas del tono serotoninérgico y de la función, aun cuando están eutímicos. Ello podría dar cuenta de los diferentes efectos de los antipsicóticos atípicos en la señalización serotoninérgica de los pacientes bipolares y no bipolares y, de esta manera, sobre la liberación frontal de dopamina.

Tipo de estabilizadores del estado de ánimo y SM

Los estabilizadores del estado de ánimo se consideran la primera línea de tratamiento para la depresión bipolar de tipo I. Todos los pacientes bipolares del tipo I requerirán estabilizadores del estado de ánimo para la subsecuente profilaxis. También, estas drogas aún cuando se prescriben como monoterapia, poseen efectos ATD de fase aguda, y no existe riesgo de inducir manía ni ciclación rápida con su uso. Por este motivo, las normas sugieren el uso de estabilizadores del estado de ánimo como tratamiento inicial de la depresión bipolar. Sin embargo, en muchos casos, también se requiere un ATD. El interrogante que surge es cuál es la mejor manera de usar los ATD y los estabilizadores del estado de ánimo para evitar el SM.

Un estudio encontró una correlación muy significativa entre los bajos niveles séricos de litio y el SM durante el tratamiento ATD. El estudio incluyó 30 pacientes bipolares con un régimen de tratamiento con litio antes de iniciar el tratamiento ATD. Un total de 12 pacientes experimentaron un SM y la mayoría de ellos estaban tomando tricíclicos. Los resultados sugirieron que es poco probable que los bajos niveles de litio den una adecuada protección contra el SM. Sin embargo, otros autores confirman que el litio y el tratamiento antipsicótico previnieron la inducción de estados maniacos. Según datos aportados por otros investigadores, el riesgo de SM asociado a la monoterapia con imipramina es cerca del doble de la tasa inicial, y este incremento del riesgo se suprime casi completamente si también se emplea litio. Un estudio retrospectivo indicó que los pacientes que reciben un estabilizador del estado de ánimo poseen un riesgo significativamente menor de presentar SM con respecto a aquellos a los que no se les administra esta medicación. Por su parte, al comparar al litio con otros agentes estabilizadores del estado de ánimo, se pudo constatar que los SM eran menos frecuentes en pacientes medicados con litio (11%) que en aquellos que recibían anticonvulsivantes (43%) y en los que no recibían este tipo de medicación (45%). También fueron menos frecuentes en pacientes que recibían litio en forma aislada o en combinación con anticonvulsivos (15%).

Si bien aún no se ha podido demostrar que el valproato de sodio sea eficaz como monoterapia de la fase aguda de la depresión bipolar, existe evidencia comprobada acerca de su valor en el tratamiento de la depresión. Lo mismo sucede con la carbamazepina (CBZ). Pero si bien estos dos agentes han sido

ampliamente estudiados como antimaniacos, no existe información disponible acerca de sus consecuencias sobre el SM. No obstante, un estudio mostró que el nivel sérico promedio de valproato antes de iniciar el tratamiento ATD fue significativamente más bajo en el grupo que recibió tratamiento ATD que en el grupo que no recibió tratamiento ATD. Asimismo, un 44% de los pacientes desarrollaron manía inducida por ATD pero no asociada con el valproato. Por el contrario, la lamotrigina parece ser un tratamiento más prometedor para la depresión bipolar debido a su comprobada eficacia en dosis de 50 y 200 mg/día y a su bajo riesgo de inducir SM después de 7 semanas de tratamiento. Por último, un estudio reciente confirmó que el riesgo de SM se encontraba significativamente incrementado por el tratamiento con tricíclicos y se redujo al administrar un estabilizador del estado de ánimo. Sería muy valioso conocer el resultado de estudios que comparan la eficacia de diferentes estabilizadores del estado de ánimo para evitar el SM en pacientes bipolares que reciben tratamiento ATD.

Características clínicas y biológicas de los pacientes con tendencia a presentar SM

Es poco lo que se conoce acerca de las características clínicas de los pacientes que muestran una propensión al SM. La identificación de estas características podría ser de utilidad para predecir episodios maniacos. Sin embargo, pocos estudios han investigado las relaciones existentes entre las características de la patología y la personalidad del paciente y la tendencia a desarrollar un episodio maniaco inducido por ATD. Algunos estudios han demostrado que los pacientes bipolares tipo I experimentan más episodios maniacos inducidos que los pacientes con trastorno bipolar del tipo II. Otro de los estudios señala que quienes presentaron estos episodios fueron personas jóvenes, en las que el inicio de la enfermedad se dio a menor edad y con tendencia a presentar formas de mayor gravedad. Sin embargo, otros autores no encontraron ninguna correlación entre los cambios del estado de ánimo, la edad, el sexo o la raza. Por su parte, la manía es más frecuente en pacientes con antecedentes personales o familiares de manía o hipomanía. De hecho, se ha demostrado que el mayor número de episodios maniacos en el pasado se asocia con un mayor riesgo de SM. Contrariamente, se encontró que esta variable no predijo la susceptibilidad a la manía inducida por ATD. Si bien en este trabajo no se encontró ninguna correlación entre sexo, edad, tipo de trastorno bipolar, número de episodios maniacos previos y el riesgo de manía inducida por los ATD, se pudo constatar que el temperamento hipertímico se asoció con una fuerte tendencia a la presentación de SM. El número de episodios maniacos podría ser un factor menos indicativo, debido a que es más sensible que el temperamento al tratamiento farmacológico previo. Así, el temperamento es una dimensión más estable. Agregado a ello, el criterio de «número previo de episodios maniacos» no es un buen factor predictor en pacientes con inicio reciente de la patología. Existe un continuo entre los subtipos de temperamento (hipertímico *versus* depresivo) y la polaridad de los episodios. De hecho, los pacientes bipolares con temperamento hipertímico durante los períodos premórbidos y durante las intercrisis muestran una tendencia a desarrollar manía. Así, el temperamento sería útil para discriminar e identificar subtipos de enfermedad bipolar y optimizar el tratamiento.

Recientemente, un estudio demostró que los pacientes bipolares que se tornan depresivos después de un período de eutimia tuvieron más probabilidades de responder al tratamiento con un ATD o con el agregado de un estabilizador del estado de ánimo que los pacientes que se tornan depresivos después de un período de manía o hipomanía. Si bien no demostró ser estadísticamente significativo, el índice de SM para pacientes previamente eutímicos fue más favorable. Los autores concluyeron afirmando que los agentes ATD deberían ser considerados para el tratamiento de pacientes que se tornan depresivos después de un período de eutimia. Además de los estudios sobre función tiroidea, pocos estudios pudieron establecer las características biológicas de quienes presentan un SM. Sin embargo, algunos autores consideran el transportador de serotonina (5-HTT), el sitio más selectivo de acción para el tratamiento ATD como un candidato potencial para el *switch*. Por su parte, el gen 5-HTT presenta 2 polimorfismos y la forma más corta se asocia con los trastornos bipolares. Sin embargo, varios estudios muestran resultados discordantes que pueden ser una consecuencia de la existencia de distintos grupos para el trastorno bipolar.

Características clínicas de la depresión que pueden llevar al SM

Algunos autores informan que ciertas formas de depresión agitada empeoran con el tratamiento ATD. Los principales síntomas de este tipo de depresión fueron: agitación, labilidad emocional, la mente poblada de pensamientos o pensamientos que se desvenecen con suma facilidad, trastornos del sueño con insomnio inicial o con frecuentes despertares durante la noche, ideación suicida, intento de suicidio o impulsividad. Los pacientes no se encontraban en absoluto con enlentecimiento del pensamiento, sino más bien verborregos y expresivos. La medicación ATD incrementó la agitación y el insomnio, y en algunos casos, los impulsos suicidas. Las benzodiazepinas (BZD) tienen una eficacia limitada pero los antipsicóticos que se administran en bajas dosis ya sea con anticonvulsivos o litio dan muy buenos resultados. También el limitado número de cursos de TEC puede brindar una rápida mejoría. Existen dos grupos de pacientes que no pueden diferenciarse por el riesgo suicida o los intentos de suicidio, pero que difieren en gran medida por su respuesta al tratamiento.

Así, el grupo de pacientes con un episodio depresivo mayor característico (con anergia, aplanamiento afectivo, anhedonia) respondió a la medicación ATD en un 76.2% y a la TEC en un 23.8%.

Por el contrario, los pacientes que presentaron un estado de ánimo depresivo y síntomas de exaltación se recuperaron bajo el tratamiento combinado de un estabilizador del estado de ánimo y un antipsicótico, después de haber suspendido el tratamiento ATD.

Esto demuestra que en la mayoría de los casos este estado no es diagnosticado ni reconocido como estado mixto debido a que los criterios del DSM-IV para los estados mixtos no se ajustan a esta forma de episodio.

Estos estados empeoran con el tratamiento ATD, lo cual lleva a una mayor agitación y de esta manera se consideran como un SM. Así, un investigador encontró que el número de síntomas depresivos mixtos en la admisión con fuga de ideas, aceleración del pensamiento, logorrea, agresión, excesivo contacto social, irritabilidad y distractibilidad, se asoció con un mayor riesgo y una aceleración del SM durante el tratamiento. Para evitar este problema, parece necesario definir más rigurosamente las características exactas de los episodios que requieran medicación ATD en pacientes bipolares y aquellas que podrían empeorar con dicho tratamiento. Para estos últimos, el mejor tratamiento parece ser la combinación de un estabilizador del estado de ánimo con un antipsicótico.

Conclusiones

Hacia una definición para el switch inducido por el tratamiento ATD

La estandarización de la definición podría facilitar el estudio de este fenómeno y mejorar el tratamiento clínico de la depresión bipolar. Sobre la base de esta revisión, se sugieren algunas propuestas para definir el *switch* inducido por el uso de ATD.

- El episodio maniaco o hipomaniaco debe reunir los criterios del DSM-IV.
- El inicio de la manía o de la hipomanía debe producirse dentro de los 2 meses posteriores a la aparición de mejoría del estado de ánimo (definida por la reducción del puntaje en la escala de depresión).
- No existe un período normotímico estable entre el estado depresivo y el estado maniaco/hipomaniaco. Un

switch parece definirse mejor por un episodio bifásico (depresivo/maníaco o hipomaniaco) más que trifásico (depresivo/eutímico/hipomaniaco).

- La suspensión del tratamiento ATD contribuye con la mejoría del estado clínico (pero esto usualmente no es suficiente para el restablecimiento completo y rápido).

- Los pacientes con antecedentes de ciclación rápida son excluidos (este último punto es cuestionable ya que es posible que la ciclación rápida en algunos casos sea consecuencia del *switch* inducido por drogas).

Hacia el perfeccionamiento del tratamiento farmacológico de la depresión bipolar

El uso de ATD debe hacerse en todos los casos en combinación con un estabilizador del estado de ánimo, de los cuales el más eficaz para prevenir el SM parece ser el litio. Cualquiera que sea el estabilizador del estado de ánimo que se utilice, es necesario asegurar niveles plasmáticos efectivos, y de ser necesario incrementar la dosis antes de iniciar un tratamiento con ATD. La lamotrigina parece ser una alternativa interesante, particularmente en pacientes con depresión bipolar del tipo II.

Los ISRS (y posiblemente el bupropión) aparecen como la primera opción para el tratamiento de la depresión bipolar, debido a su eficacia, a su bajo riesgo de SM. Sin embargo, aún no existe ningún estudio que compare el riesgo de SM entre los diferentes ISRS que se encuentran disponibles.

La duración óptima de la fase de tratamiento de mantenimiento para la depresión bipolar no se ha establecido, y no es seguro si los pacientes con depresión bipolar requieren un mínimo de 6 a 9 meses de tratamiento, como se sugiere para otros trastornos depresivos. Esto hace surgir la posibilidad de suspender progresivamente el tratamiento ATD en la mayoría de los pacientes bipolares después de su recuperación, dado que la necesidad de un tratamiento ATD más prolongado no ha sido probada. Sin embargo, algunos pacientes requieren cursos más largos de farmacoterapia ATD de mantenimiento para evitar las recaídas. Así, es necesario determinar cuáles pacientes bipolares requieren un tratamiento combinado (un estabilizador del estado de ánimo y un agente ATD) entre episodios.

A pesar de los escasos estudios que tratan este tema, el examen cuidadoso de los síntomas asociados con el estado de ánimo es esencial antes de iniciar un tratamiento ATD. En los pacientes bipolares, algunos estados depresivos parecen empeorar con el tratamiento ATD. No obstante, a pesar de la tristeza, estos estados tienen características sintomáticas relacionadas con la manía y la hipomanía, de modo tal que pueden ser vistos como estados mixtos o como episodios disfóricos maníacos o hipomaniacos. El tratamiento ATD podría obviamente empeorar esta sintomatología, pero este tratamiento inadecuado (consecuencia de la falta de diagnóstico de un episodio de estado mixto) no se corresponde con un *switch* inducido por agentes farmacológicos.

Parece importante estudiar mejor qué tipo de depresión requiere tratamiento (posiblemente la depresión asociada con aplanamiento emocional y con retraso cognitivo y motor), además de ser extremadamente cuidadosos con los pacientes con síntomas mixtos.

No obstante, concluyen los autores, es necesario ser cautelosos al limitar el uso de ATD en pacientes bipolares debido al riesgo de conducta suicida relacionada con depresión, y también por el riesgo de cronicidad de los síntomas depresivos debidos a la falta de tratamiento.