



Volumen 7, Número 4, Febrero 2004

Resúmenes SIIC

● DETERIORO COGNITIVO E HIPERTENSION ARTERIAL

Nijmegen, Países Bajos

La relación entre el tratamiento antihipertensivo y la prevención de la demencia es poco clara; posiblemente dependa de un papel neuroprotector de algunos antihipertensivos, como los antagonistas del calcio.

[Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 96(1):47-51, Ene 2003]

Autores:

Rigaud AS, Traykov L, Hanon O y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Hôpital Broca, CHU Cochin Port Royal, Université René Descartes, París, Francia y Département de Gériatrie, Université-Hôpital de Nijmegen, Países Bajos

Título original:

[Déclin Cognitif et Hypertension Artérielle]

Título en castellano:

Deterioro Cognitivo e Hipertensión Arterial

Introducción

La edad avanzada se acompaña de un aumento considerable de la incidencia y prevalencia de trastornos cognitivos. Las demencias se caracterizan por problemas de memoria, asociados con alteración de las funciones cognitivas superiores e interferencias con las actividades de la vida cotidiana. La prevalencia e incidencia de la demencia degenerativa y vascular también aumentan con la edad como el resto de los trastornos cognitivos. Diversos estudios realizados en los últimos años han sugerido una relación entre la hipertensión y el desarrollo de estos tipos de demencia. En la presente reseña, los autores analizan este vínculo posible.

Hipertensión arterial y deterioro cognitivo

Los estudios disponibles no ofrecen resultados concluyentes; algunos señalan una correlación positiva entre la hipertensión y el deterioro cognitivo, otros plantean lo contrario y otros, directamente, consideran que no hay relación. Es probable que tales divergencias se deban a distorsiones en la selección de las poblaciones evaluadas. Podría plantearse, señalan los autores, que la relación depende de la edad; y que las funciones cognitivas se asocian con la hipertensión en los jóvenes, y con la presión baja en las personas mayores de 75 años.

Hipertensión arterial y demencias

Aunque se podría esperar una prevalencia más grande de hipertensión arterial en los sujetos dementes, diferentes trabajos comprobaron valores de presión arterial más bajos en estos pacientes respecto de sus grupos controles. En estudios transversales, algunos autores observaron una

correlación entre la hipertensión y la enfermedad de Alzheimer en pacientes de 69 a 78 años, y también entre la baja presión y la enfermedad de Alzheimer o la demencia vascular en pacientes de 75 a 101 años. Otro grupo comprobó, tras un seguimiento de 3703 pacientes de 53 años promedio, un significativo aumento del riesgo de demencia (vascular o Alzheimer) 25 años después en los hipertensos no tratados. Una presión arterial diastólica de 95 mm Hg o más se acompañó de un incremento del riesgo de demencia de 4.3 veces; y una presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más presentó un riesgo 4.8 veces mayor. Estos hallazgos y otros adicionales permiten determinar que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de las demencias vasculares, que además ha sido involucrada en el desarrollo de lesiones a nivel de la sustancia blanca periventricular. A su vez, se considera que el deterioro cognitivo en los pacientes con demencia puede estar vinculado con lesiones cerebrales focalizadas de origen vascular. Distintos autores han demostrado que la declinación cognitiva observada en la demencia puede estar directamente relacionada con el desarrollo de un accidente cerebrovascular y depende de la cantidad de tejido cerebral perdido y del número de infartos. Es controvertido el papel que desempeña la hipertensión arterial en el desarrollo de demencia luego de un accidente cerebrovascular.

Prevención de la demencia y tratamiento antihipertensivo

Los trabajos que analizaron la posible relación entre el tratamiento antihipertensivo y la prevención de la demencia han aportado resultados divergentes. Los estudios aleatorizados y controlados con placebo mostraron que el control adecuado de la presión arterial con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha permitido disminuir el deterioro cognitivo de la hipertensión arterial. En cambio, el SHEP y el MRC, otros dos estudios a gran escala, no hallaron resultados similares al evaluar el empleo de diuréticos y betabloqueantes. Desde el reconocimiento de la importancia de la hipertensión como factor de riesgo de la demencia, su posible prevención se ha convertido en un objetivo importante de los estudios. El proyecto *Vascular Dementia* fue el primero en demostrar una reducción de la incidencia de demencia por el tratamiento antihipertensivo. Este ensayo se efectuó en pacientes con más de 60 años, con hipertensión arterial sistólica aislada, asignados aleatoriamente a un tratamiento antihipertensivo activo (n = 1180). El tratamiento se inició con nitrendipina, eventualmente asociada con enalapril o hidroclorotiazida, o ambas. Las funciones cognitivas fueron evaluadas con el *Mini Mental Test*. El análisis por intención de tratamiento demostró una disminución del 50% en la incidencia de demencia. No obstante, se desconocen cuáles son los mecanismos de acción. Los resultados negativos obtenidos en el estudio SHEP no respaldan que la prevención de la demencia dependa directamente de la disminución de la presión. Otra hipótesis refiere que los inhibidores cálcicos podrían ejercer una acción neuroprotectora.

Conclusión

La hipertensión arterial constituye un factor de riesgo no sólo por el riesgo de morbimortalidad cerebrovascular sino también por sus efectos negativos sobre las funciones cognitivas, en particular la demencia. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento antihipertensivo puede prevenir el deterioro cognitivo; pero esta relación no se observó con todas las clases de antihipertensivos. Por ello, y aunque se desconoce con precisión cuáles son los mecanismos involucrados, se cree que la disminución de la presión arterial no sería el factor directamente involucrado, y se plantea la posibilidad de que algunos de estos fármacos produzcan un efecto neuroprotector por otra vía. Los resultados disponibles hasta el momento, concluyen los expertos, respaldan la existencia de una relación entre la hipertensión y el deterioro cognitivo y la realización de estudios prospectivos aleatorizados que comparen los beneficios de distintos antihipertensivos.

● SELECCION DE UN AGENTE PARA EL TRATAMIENTO PRIMARIO DEL DOLOR O DE LA DEPRESION

EE.UU.

Si bien los antidepresivos pueden usarse como tratamiento primario de la depresión en pacientes con dolor crónico, en otras oportunidades pueden ser útiles para el tratamiento del dolor en pacientes con depresión concomitante.

[**Pain Practice** 3(2):135-143, 2003]

Autores:

Jackson KC, St. Onge EL

Institución/es participante/s en la investigación:

Texas Tech University Health Sciences Center, International Pain Institute al Texas Tech Medical Center, EE.UU.

Título original:

[Antidepressant Pharmacotherapy: Considerations for the Pain Clinician]

Título en castellano:

Farmacoterapia Antidepresiva: Consideraciones para el Especialista en Dolor

Introducción

Los costos asociados con los trastornos relacionados con el dolor exceden los 100.000 millones por año en cuanto a pérdida de productividad, abuso de sustancias o suicidios. La depresión en la población general probablemente se encuentre en el rango del 4% al 8%. En el caso de pacientes con dolor crónico, la depresión puede encontrarse en un rango 3 a 4 veces mayor. La depresión combinada con el dolor crónico puede ser más elevada que la depresión con cualquier otro tipo de enfermedad crónica. La incidencia de depresión en el dolor crónico se encuentra en más del 57% de los pacientes afectados. Numerosas hipótesis han descrito la asociación entre dolor crónico y depresión. La *hipótesis antecedente* sugiere que la depresión precede al dolor, mientras que la *hipótesis consecuente* establece que la depresión es posterior al dolor. Algunos autores consideran que episodios previos de depresión predisponen al desarrollo de un episodio depresivo debido a la presencia de dolor. Los pacientes con dolor crónico y antecedentes personales o familiares de depresión con frecuencia desarrollan más temprano una depresión en el curso de su dolor que aquellos que no presentan estos problemas. Es importante recordar que mientras los aspectos psiquiátricos son siempre comórbidos, la depresión y el dolor pueden producirse de manera independiente. Ciertos tratamientos utilizados en la población con dolor crónico pueden producir o exacerbar la depresión. Un ejemplo de ello es el paciente en tratamiento con hipnóticos sedativos que experimenta depresión inducida por la medicación. Los profesionales deberían estar atentos para hacer una revisión de los perfiles farmacológicos a fin de buscar potenciales causas de depresión inducida por la medicación. Los candidatos a desarrollar una depresión inducida por la medicación son los pacientes que reciben opioides, anticonvulsivantes, corticosteroides, betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, bloqueantes de los canales de calcio, relajantes musculares, clonidina, baclofen, benzodiazepinas (BZD) y ciertos regímenes de quimioterapia. Si bien no resulta exhaustiva, se trata de una lista de agentes que comúnmente se usan y que los profesionales pueden consultar. Si se sospecha de una medicación que no está incluida en la lista, se recomienda la consulta con un farmacéutico clínico. De manera aislada, los efectos del dolor crónico pueden ser devastadores. El dolor no sólo influye sobre la capacidad física y los aspectos emocionales, sino que con frecuencia deteriora la calidad de vida. Los sentimientos de exagerada ansiedad, ira, temor y agitación llevan a percibir una pérdida de control. Los pacientes que experimentan dolor crónico y depresión con frecuencia padecen un peor destino. La depresión *per se* empeora los efectos del dolor sobre las esferas física, emocional, social y ocupacional. Es común

que los pacientes informen que los estados emocionales negativos, como la depresión, dificultan el alivio del dolor. La evidencia sugiere que la depresión provoca una disminución del umbral del dolor y un incremento de los requerimientos analgésicos, a la vez que contribuye con los efectos debilitantes del dolor. Con frecuencia, los pacientes con depresión refieren niveles más intensos de dolor, resultan menos activos y despliegan más conductas vinculadas con el dolor. El suicidio es una complicación potencialmente devastadora de la depresión con una probabilidad a lo largo de la vida del 25% al 30%. La incidencia de suicidio en el dolor crónico tal vez sea aun mayor. Otra consideración es que en este contexto los pacientes podrían tener acceso a agentes farmacológicos que podrían ser utilizados con otros fines. Es difícil describir la exacta asociación fisiológica entre dolor y depresión. Por lo común se cree que las anomalías en los sistemas serotoninérgicos (5-HT) y noradrenérgicos son probablemente los responsables. Se sabe que la neurotransmisión del dolor está mediada, al menos en parte, por mecanismos 5-HT. A pesar de la prevalencia de dolor crónico asociado con depresión, ambas patologías a veces se mantienen sin ser tratadas. El tratamiento inadecuado de la depresión en forma aislada es común en la población general. Las razones son numerosas e incluyen ineficacia en la selección de drogas, índices subterapéuticos de dosificación, fracaso en el manejo de los efectos adversos, falta de adhesión por parte del paciente o suspensión demasiado brusca de la medicación. Este último punto se torna especialmente importante al considerar que los efectos antidepressivos (ATD) que mejoran el estado de ánimo no parecen ser evidentes hasta haber transcurrido 2 semanas completas de tratamiento. Los profesionales deberían esperar al menos 6 semanas para poder determinar si un paciente de manera individual tiene una respuesta adecuada a la farmacoterapia ATD. Agregado a ello, los síntomas de dolor crónico con frecuencia se superponen con los síntomas incluidos en los criterios diagnósticos de depresión. Los pacientes que experimentan dolor crónico con frecuencia informan trastornos del sueño o fatiga, síntomas comunes a la depresión. Otro aspecto a considerar es que a los pacientes depresivos con dolor crónico se les prescribe más comúnmente analgésicos que ATD. Independientemente de si los pacientes se presentan o no con depresión, los ATD son empleados en el tratamiento del dolor crónico. El hecho de que los ATD sean eficaces cuando la depresión no está presente sugiere que estos medicamentos podrían tener actividad analgésica intrínseca. Probablemente también son eficaces en el dolor crónico al minimizar los trastornos psiquiátricos comórbidos y los síntomas relacionados con la reducción del dolor (trastornos del sueño o potenciación de la analgesia opiode).

Revisión de ATD

Actualmente existen 23 drogas disponibles para el tratamiento de la depresión, de las cuales ninguna ha demostrado una eficacia universal. Dentro del contexto de la farmacoterapia ATD, la elección de un agente debería basarse en una gran variedad de factores: antecedentes de respuesta, naturaleza de los síntomas, riesgo de suicidio, interacciones farmacológicas, trastornos concomitantes y costos. Por su parte, la calidad de vida y la adhesión al tratamiento pueden ser afectadas por el uso de ATD, especialmente si se considera la potencialidad de estos agentes para producir efectos adversos.

ATD tricíclicos

Los ATD tricíclicos y una gran variedad de drogas anticonvulsivantes continúan siendo los pilares del tratamiento del dolor neuropático. La reciente aparición de gabapentina le ha disputado en parte el lugar a la amitriptilina como droga de elección para los síndromes neuropáticos. Los tricíclicos han demostrado mantener la eficacia en las dos situaciones más comunes de dolor neuropático: la neuropatía periférica de la diabetes y la neuralgia posherpética. Los tricíclicos parecen afectar la transmisión del dolor por medio de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Es interesante el hecho de que las propiedades de alivio del dolor han demostrado ser independientes de las propiedades ATD. De todas maneras, resulta importante recordar que los efectos analgésicos se producen con una quinta o una tercera parte de la dosis requerida para tratar los síntomas de la depresión. Si bien por largo tiempo se consideró las aminas terciarias (amitriptilina, doxepina, imipramina) como los subtipos de elección para el tratamiento del dolor neuropático, una revisión sistemática pone en duda esta afirmación y estima que no existe ninguna base para considerar superiores las aminas terciarias sobre las secundarias (desipramina, nortriptilina). Más aun, estas últimas tendrían menos efectos adversos, y por lo tanto serían una más adecuada elección para el caso de dolor neuropático en pacientes debilitados y de edad

avanzada.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Se debe tener especial cuidado cuando se utilizan tricíclicos asociados con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para el tratamiento de la depresión. Esta interacción no sería clínicamente relevante cuando se utiliza la combinación de estos agentes para el tratamiento del dolor, ya que en estos casos los tricíclicos se administran en bajas dosis. Sin embargo, en pacientes que empiecen a requerir mayores dosis de tricíclicos para el control del dolor (dosis por encima de los 100 mg/día), resulta prudente evaluar las concentraciones plasmáticas. A diferencia de estos agentes, los ISRS en general parecen ser seguros en caso de sobredosis, aunque cada uno de ellos tiene rasgos distintivos. Así, la fluoxetina parece ser el más activador de los agentes y puede provocar nerviosismo, ansiedad e inquietud, agregado a la existencia de un metabolito activo que prolonga su efecto de 7 a 15 días. Por el contrario, la paroxetina podría ser más beneficiosa para los pacientes que padecen ansiedad; sin embargo, a diferencia de otros ISRS, puede provocar cuadros de constipación leve. De manera similar a la fluoxetina, la sertralina tiene un metabolito activo y su efecto puede prolongarse de 1 a 8 días, a la vez que puede producir cuadros de diarrea. El citalopram, por su parte, también posee un metabolito activo que extiende su vida media en 24 a 48 horas, pero a diferencia de otros ISRS, se ha informado muertes por sobredosis, por lo que no sería recomendable usarlo en pacientes con riesgo de suicidio. A diferencia de lo que ocurre con los tricíclicos, los ISRS arrojan información confusa en relación con el tratamiento del dolor neuropático. Según un estudio, la fluoxetina no produciría una analgesia mayor al placebo. Por el contrario, la paroxetina y el citalopram han demostrado una eficacia limitada. Por su parte, un estudio comparativo en pacientes con neuropatía diabética mostró que la paroxetina produjo una mayor alivio del dolor que el placebo, pero una menor eficacia con respecto a la imipramina. También el citalopram mostró mayores beneficios que el placebo en pacientes con neuropatía diabética. Es posible que las diferencias de eficacia de los ISRS en el tratamiento del dolor neuropático recaigan en su actividad sobre los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos.

ATD atípicos: mirtazepina, bupropión y trazodone

Deberían tomarse precauciones cuando se combina mirtazepina con alcohol o diazepam, debido a los efectos aditivos sobre las funciones motoras y cognitivas. Además, el uso combinado de este agente con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) está contraindicado. En líneas generales se trata de una droga segura en caso de sobredosis, siendo una marcada sedación la reacción primaria que se describe. Por su parte, el bupropión, debido a la ausencia de efectos sobre el sistema serotoninérgico, podría ser beneficioso en pacientes con disfunciones sexuales secundarias producidas por el uso de ATD para el tratamiento de la depresión. Las interacciones farmacológicas que se describen parecen ser mínimas debido a su ligera interacción con el sistema de la citocromo P450. Debido al riesgo de convulsiones, debería evitarse en pacientes con antecedentes de este cuadro al igual que en pacientes con bajo peso, antecedentes de traumatismo de cráneo, trastornos cerebrales orgánicos, reciente suspensión de sustancias que actúan a nivel central (opioides, BZD y alcohol), en combinación con los ISRS o agentes que puedan disminuir el umbral convulsivo. Para minimizar las posibilidades de desencadenar convulsiones, las dosis de bupropión no deberían exceder los 450 mg diarios o los 150 mg por toma, a la vez que cualquier aumento de la dosis debería hacerse en forma gradual. También se trata de una medicación que se encuentra en una forma de liberación sostenida aprobada para el tratamiento del tabaquismo. Si bien raro, el priapismo es un efecto adverso potencialmente doloroso que puede aparecer con el uso de trazodone. La droga también podría tener la capacidad de producir hipotensión, arritmias y convulsiones, por lo que debería usarse con precaución en pacientes de riesgo. Entre las interacciones farmacológicas se puede observar incremento en los niveles de trazodone cuando se usa en forma conjunta con fluoxetina, además de excesiva somnolencia cuando se combina con alcohol o barbitúricos. Puede además ocasionar hipotensión grave si se asocia con antihipertensivos, clorpromazina y trifluoperazina. Con frecuencia se considera un agente coadyuvante para el insomnio secundario, debido a su propensión para inducir sedación profunda. En general, parece ser un agente seguro en la sobredosis, aunque también se han informado muertes por su uso combinado con alcohol y otros agentes.

ATD no selectivos: venlafaxina y nefazodona

La venlafaxina se ha asociado con incrementos sostenidos de la tensión arterial (TA), lo cual parece ser más significativo con dosis superiores a los 225 mg/día. Si bien las interacciones farmacológicas precen ser mínimas, se trata de un agente que es sustrato de la isoenzima 2D6 del sistema citocromo P450, por lo que debería usarse con precaución con sustancias que inducen o inhiben esta enzima. Está contraindicado su uso con IMAO, y aunque parece ser segura en casos de sobredosis se han informado muertes cuando se la combina con el alcohol. Su uso en el tratamiento de la neuropatía refractaria al tratamiento continúa siendo un tema de atención. Es interesante señalar que la venlafaxina no se une a algunos de los receptores responsables de los efectos adversos comunes que se pueden ver con el uso de los tricíclicos. Aunque la nefazodona es estructuralmente similar al trazodone, no se informaron casos de priapismo con su uso. Las interacciones medicamentosas son numerosas debido a que se trata de un inhibidor de la isoenzima 3A4 del sistema de la citocromo P450. Debido a su tendencia para provocar un incremento de la sedación, deterioro cognitivo y resaca o *hangover*, cuando se administra en forma conjunta con nefazodona, las dosis de alprazolam deben reducirse al 50% y las de triazolam al 75%. Agregado a su inhibición de la isoenzima 3A4, también posee un efecto sobre la 2D6 y la 1A2. Es recomendable evaluar los niveles de digoxina con la administración concomitante. Su uso está contraindicado con IMAO y pimozide, así como con otros agentes que incrementen la transmisión 5-HT, debido a su potencialidad de producir el síndrome serotoninérgico. Debe usarse con suma precaución en personas de edad avanzada, pacientes con disfunción hepática y enfermedad cardíaca reciente e inestable. En líneas generales parece ser segura en la sobredosis, aunque se han informado muertes cuando se combina con alcohol.

Inhibidores de la monoaminoxidasa: fenelzina y tranilcipromina

Los IMAO son considerados como la última línea terapéutica en pacientes refractarios a otros tratamientos. Pueden provocar hepatotoxicidad y otras complicaciones en algunos pacientes. Entre las interacciones se incluyen las que se producen con otras drogas y con alimentos. Cuando los pacientes medicados con IMAO consumen alimentos ricos en tiramina, se produce el síndrome serotoninérgico, caracterizado por hipertermia, hipertensión arterial (HTA), mioclonos, temblores, hiperactividad y sedación. Agregado a ello, los IMAO no deberían usarse en combinación con ISRS, tricíclicos, trazodone, nefazodona, venlafaxina, ni con agentes simpaticomiméticos o meperidina, ya que pueden producirse interacciones fatales.

Aspectos terapéuticos

El uso de ATD en el tratamiento del dolor continúa siendo una situación habitual, especialmente en los casos de dolor neuropático. Una importante proporción de pacientes con dolor crónico reciben estos agentes ya sea como tratamiento primario o coadyuvante para el tratamiento del dolor o de los trastornos del estado de ánimo. La selección adecuada de un agente según el caso depende de una gran variedad de factores, entre los que se incluyen: respuesta previa, posibilidad de aparición de efectos adversos o interacciones farmacológicas. Sería adecuado, dicen los autores, intentar el alivio de la depresión y de otros trastornos del estado de ánimo antes de intentar la farmacoterapia compleja del dolor. Se podría decir que los pilares sobre los que se apoya el tratamiento del dolor crónico incluyen tres enfoques: psicológico, terapia de rehabilitación física y farmacoterapia. De estas tres modalidades, en muchos pacientes la farmacoterapia debería considerarse como la menos significativa. Teniendo en cuenta esto, sería más prudente evaluar el estado de salud mental del paciente antes de realizar un tratamiento agresivo para aliviar el dolor crónico. El uso de un equipo interdisciplinario también podría ser de utilidad y facilitar el diagnóstico adecuado y el tratamiento de pacientes con procesos comórbidos (dolor y depresión). En la población que padece dolor, la clase de ATD adecuado (con alta eficacia y baja incidencia de efectos adversos) son los ISRS. Dado que muchos pacientes con dolor crónico pueden requerir complejos regímenes de medicación, la elección de un agente con el menor potencial de interacción con otros fármacos parecería ser lo más prudente. El citalopram podría ser considerado una razonable primera elección debido a su buen perfil de efectos adversos y baja incidencia de interacciones con otras drogas. Si un ISRS no resulta apropiado, es recomendable considerar una variedad de agentes de segunda línea para el tratamiento de la depresión: mirtazepina, bupropión y venlafaxina. Estos agentes son generalmente bien tolerados y pueden combinarse con una gran variedad de analgésicos sin que aparezcan interacciones significativas. Posiblemente una excepción a considerar es el uso

concomitante de bupropión y tramadol debido a su potencialidad paroxigénica o exacerbación de un cuadro convulsivo ya existente. Los tricíclicos se asocian con un gran número de efectos adversos de los cuales la sedación, la hipotensión ortostática y los síntomas anticolinérgicos son potencialmente problemáticos, fundamentalmente en pacientes crónicos y debilitados. Los síntomas anticolinérgicos son bastante comunes e incluyen boca seca, retención urinaria, constipación y aumento de peso. Como consecuencia de ello, el uso de tricíclicos para el tratamiento de la depresión probablemente los ubique como tratamiento de segunda o tercera línea en los pacientes con dolor crónico y depresión. En este grupo, las armas secundarias se asocian con menos efectos anticolinérgicos que las aminas terciarias por lo que deberían ser consideradas de primera línea en la mayoría de los pacientes en que se administre un tricíclico, especialmente en aquellos debilitados y de edad avanzada. No obstante, los tricíclicos deben usarse con precaución en pacientes con patología cardíaca, glaucoma de ángulo estrecho o prostatismo. Cuando se los emplea en el tratamiento de dolor neuropático o de los trastornos de sueño, los tricíclicos deben administrarse en inicio a bajas dosis (10 a 25 mg al acostarse, y más de 10 mg en pacientes ancianos y debilitados). Este esquema de dosificación intenta sacar ventaja de los efectos sedativos de los tricíclicos, y podría ser beneficioso en pacientes con dolor crónico y trastornos de sueño. Los incrementos de dosis deben hacerse de 10 a 25 mg en intervalos semanales. Las dosis usualmente eficaces para el dolor o los trastornos de sueño son de 25 a 100 mg administrados en una única dosis antes de acostarse. Los pacientes deben saber que el efecto terapéutico puede observarse recién a los 7 a 14 días. También existen tablas para asistir al profesional en la elección de agente adecuado en el caso de pacientes con depresión y otra patología comórbida (anorexia, insomnio, somnolencia, convulsiones, alucinaciones, ideación suicida) lo cual podría disminuir la incidencia de efectos adversos asociados.

● COSTOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR

Maryland, EE.UU.

Si bien existen algunos pocos estudios que analizan el impacto económico que producen los trastornos afectivos, y más específicamente la enfermedad bipolar, se requieren mayores investigaciones que amplíen los conocimientos acerca de las consecuencias económicas que provoca el trastorno bipolar a nivel del sistema de salud y en la sociedad.

[Pharmacoeconomics 21(9):601-622, 2003]

Autores:

Kleinman LS, Lowin A, Flood E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

MEDTAP International Inc., Bethesda, Maryland, EE.UU.

Título original:

[Costs of Bipolar Disorder]

Título en castellano:

Los Costos del Trastorno Bipolar

Introducción

El trastorno bipolar es una patología psiquiátrica crónica y grave que provoca un impacto considerable en el bienestar del paciente y un significativo impacto económico tanto para el

enfermo en forma individual como para la sociedad en su conjunto. El trastorno bipolar se ubica en el sexto lugar dentro de las diez primeras causas de discapacidad en el mundo en personas entre los 15 y 44 años de edad. Las recaídas frecuentes y la evolución crónica de la patología resultan en un incremento en el uso de los servicios de atención médica, tanto de internación como ambulatorios, y de agentes estabilizadores del estado de ánimo. La pérdida de productividad atribuible a la psicopatología y a la prematura mortalidad es significativa y afecta tanto al paciente como a sus familias. En este artículo se realiza una revisión de la sintomatología, epidemiología, tratamiento y resultados del trastorno bipolar, incluida la evidencia disponible sobre calidad de vida. Se informa sobre los costos directos e indirectos asociados con el trastorno, y se examinan los métodos utilizados para su evaluación.

Visión global del trastorno bipolar

Definición, sintomatología, epidemiología, comorbilidad, deterioro funcional y calidad de vida, tratamiento, evolución y resultados

Se trata de un trastorno del estado de ánimo caracterizado por episodios maníacos o hipomaníacos y depresivos recurrentes. Se divide en diferentes subtipos: en el tipo I los enfermos experimentan episodios maníacos con hipomanía o sin ella (alterna con episodios depresivos); en el tipo II experimentan sólo hipomanía (alterna con episodios depresivos); un subtipo mixto, en el que los pacientes maníacos experimentan de manera simultánea síntomas de depresión e irritabilidad. La manía consiste en una euforia anormalmente elevada. Los pacientes maníacos pueden experimentar grandiosidad, paranoia y hasta alucinaciones. Se trata de una patología que comúnmente se diagnostica de manera errónea como esquizofrenia debido a los síntomas psicóticos que con frecuencia muestran estos pacientes. Durante los episodios de manía, los pacientes pueden experimentar menos necesidad de dormir, pensamientos acelerados o fuga de ideas, escasa concentración, distractibilidad y deterioro en el juicio. La hipomanía es una forma más leve de la manía. Los pacientes no experimentan síntomas psicóticos durante los episodios de hipomanía. A diferencia de la manía, la hipomanía no se asocia con marcado deterioro en el juicio o en el desempeño. Los pacientes con frecuencia sienten que tienen una mayor energía productiva y que ha aumentado su creatividad durante estos episodios. Si bien se han llevado adelante numerosos estudios para estimar la prevalencia de los trastornos afectivos, son escasos aquellos que específicamente han valorado la prevalencia del trastorno bipolar, que se ubica entre el 0.5% y el 5%. Asimismo, toda estimación deberá considerarse con precaución, ya que los métodos de evaluación y los criterios diagnósticos varían considerablemente. Según una de las encuestas epidemiológicas más importantes, tanto el trastorno bipolar tipo I como el tipo II tendrían, respectivamente, una prevalencia del 0.8% y 0.4% en blancos, 1.0% y 0.6% en afroamericanos, y 0.7% y 0.5% en hispanoamericanos. Aparentemente, el tipo I tendería a afectar de igual manera a hombres y mujeres, mientras que el tipo II parece ser más frecuente en el sexo femenino. Por su parte, el promedio de edad de inicio para el tipo I es a los 18 años y, para el tipo II, a los 22 años (en ambos, el inicio es más precoz que en la depresión). Otros estudios estimaron la prevalencia de la enfermedad basándose en el consumo de litio, pero este método subestima la prevalencia real, ya que incluye sólo a los pacientes medicados con este agente. Por su parte, los estudios que se basan en la duración de los ciclos muestran que la frecuencia de los episodios tiende a incrementarse con el tiempo, y finalmente a estabilizarse en una frecuencia máxima que permanece relativamente estable en cada paciente. Agregado a ello, un subgrupo de pacientes que se estima en un 15% son cicladores rápidos (4 episodios depresivos mayores, maníacos, hipomaníacos o mixtos durante el año previo). A su vez, es frecuente que el trastorno bipolar se asocie con comorbilidad psiquiátrica como trastornos de la personalidad, abuso de alcohol y de sustancias, trastorno obsesivo compulsivo, bulimia nerviosa y trastorno de angustia. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por patrones de estabilidad y recaídas con deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud, aun cuando se haya producido la remisión de los síntomas, y con importante deterioro en el desempeño y bienestar del paciente. Algunos estudios demuestran que los pacientes con depresión tienen un desempeño psicológico y social igual o peor que los pacientes con enfermedades crónicas. No obstante, es posible que en pacientes con enfermedad bipolar casi todos los aspectos vinculados con la calidad de vida sufran un impacto negativo. También se ha demostrado que la calidad de vida de los pacientes empeora al suspender los estabilizadores del estado de ánimo. Además, es muy probable que el deterioro en la calidad de vida sea mayor en pacientes que viven solos y que poseen escasos recursos económicos.

Asimismo, en pacientes con edades de inicio más precoces, con episodios depresivos más frecuentes o de mayor gravedad se observa un peor desempeño. De hecho, uno de los mejores predictores de desempleo en estos pacientes es la ausencia de una relación afectiva que sirva de contención. El tratamiento en esta etapa de la enfermedad está diseñado para estabilizar el estado de ánimo y aliviar los síntomas maníacos o depresivos; en general incluye combinaciones de estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos (ATD) y antipsicóticos. La terapia de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo se requiere para evitar recaídas y recurrencias. Los agentes más comúnmente utilizados para el tratamiento del cuadro son los estabilizadores del estado de ánimo como el litio, el valproato de sodio y la carbamazepina. El tratamiento para la manía aguda comienza de manera típica con agentes estabilizadores del estado de ánimo como monoterapia, seguidos por otros estabilizadores del estado de ánimo, en caso de no lograrse la respuesta adecuada. Por otra parte, el uso de antipsicóticos para el tratamiento de la manía aguda se encuentra ampliamente difundido, si bien en algunos países de Europa su uso es más limitado debido a la visión de los psiquiatras europeos de que la terapia de mantenimiento con litio es el mejor enfoque de tratamiento para evitar las recaídas. El tratamiento de primera línea para la depresión también comienza con estabilizadores del estado de ánimo y puede incluir varios antidepresivos (ATD). El bupropion y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se utilizan de manera típica en los EE.UU., mientras que los tricíclicos se utilizan de rutina en el Reino Unido. No obstante, existe evidencia contradictoria acerca del posible efecto de los ATD utilizados para inducir episodios maníacos, aunque también se habla de los riesgos de recaídas que podría acarrear la suspensión del tratamiento ATD o con estabilizadores del estado de ánimo. El tratamiento de mantenimiento incluye un tratamiento profiláctico a largo plazo con un estabilizador del estado de ánimo, especialmente para pacientes con trastorno bipolar tipo I que hayan tenido 2 o más episodios maníacos o un episodio grave, o para aquellos con antecedentes familiares de trastorno bipolar. Asimismo, los antipsicóticos atípicos como la olanzapina parecen ser eficaces para el tratamiento de los rasgos psicóticos asociados con el cuadro. Entre los tratamientos adicionales para esta patología se incluyen la terapia electroconvulsiva, que si bien ha demostrado eficacia puede ocasionar deterioro cognitivo -por lo que su indicación se limita a los casos más graves que no responden a otro tipo de tratamiento- y la psicoterapia combinada con estabilizadores del estado de ánimo. Los pacientes con trastorno bipolar presentan una evolución crónica y variable, sin experimentar resultados alentadores. Si bien los períodos de remisión son frecuentes, su duración generalmente se acorta en el tiempo, haciéndose más prolongados los períodos de enfermedad. Sin embargo, estos patrones de recaídas (entre el 34% y el 61%) y de estabilidad en pacientes tratados muestran marcada variabilidad interindividual; aun cuando se observe remisión clínica, persiste un significativo deterioro en la calidad de vida y en el desempeño laboral. Las edades extremas de inicio han demostrado acortar la duración de los ciclos o incrementar la frecuencia de los episodios, incluso la ciclación rápida (con mayor riesgo de presentación en el tipo I), que muestra una menor respuesta al tratamiento de mantenimiento con litio. Si bien es difícil de estimar, queda claro que el trastorno bipolar muestra una importante relación con el intento de suicidio, fundamentalmente en personas jóvenes. El litio ha demostrado reducir el riesgo de suicidio en estos pacientes, el que sin embargo se puede incrementar con la suspensión de la medicación, fundamentalmente en el primer año. Los autores también señalan que la menor edad, un inicio reciente, un prolongado período de depresión y antecedentes de intentos de suicidio se asocian fuertemente con conducta suicida.

Costos asociados con el trastorno bipolar

Métodos para evaluar costos

Los métodos para evaluar costos en general toman la prevalencia o el enfoque de incidencia analítica para estimar los costos directos e indirectos asociados con una enfermedad en particular. Entre los costos directos se incluyen: gastos por empleo de recursos médicos (hospitalizaciones, consultas por guardia, tratamiento ambulatorio, tratamiento médico y con otros profesionales del área de salud mental, medicación, etc.) y gastos no médicos relacionados con la enfermedad y realizados por el paciente o su familia (gastos de transporte, modificaciones en el hogar que faciliten la estadia del paciente). Por su parte, los costos indirectos se asocian con el grado de deterioro de la salud y la manera en que interfiere con las actividades productivas del paciente. La pérdida de productividad se puede ver afectada por la prematura mortalidad, por ejemplo, debido a suicidio por la morbilidad asociada con la patología de base. Agregado a ellos, los gastos en que

incurren familiares y amigos del paciente que tienen que dejar de trabajar para dar asistencia al paciente se incluyen entre los costos indirectos. Los costos de asistencia social y legales también entran en la categoría de costos indirectos. Los costos intangibles como dolor, sufrimiento, y deterioro en la calidad de vida son difíciles de cuantificar en términos económicos, y de esta manera con frecuencia no se consideran en los estudios de costos de una determinada enfermedad. Los aspectos metodológicos de mayor importancia en el diseño de un estudio de costos de una determinada enfermedad se refieren a la manera en que se asignan los costos a una patología específica y el valor que se le asigna a la vida del ser humano. El enfoque de capital humano por encima del valor de la vida humana asume que la productividad de un individuo se mide a través de los salarios vigentes en el mercado. Los inconvenientes de este enfoque incluyen la posibilidad de discriminación sistemática debido a aspectos étnicos o de género. Agregado a ello, este enfoque no tiene en cuenta a quienes no perciben un salario, ya sea porque se han jubilado o debido a que se ocupan únicamente de las tareas de la casa. Así, se han sugerido numerosos métodos para estimar la productividad de personas sin empleo, pero ninguno de ellos ha sido aceptado de manera universal por los economistas. Por su parte, algunos análisis estiman cuánto dinero estaría dispuesta a pagar una persona para evitar la enfermedad o la muerte. Este enfoque permite incorporar el dolor y el sufrimiento al modelo de costos.

Costos asociados con los trastornos afectivos

Los costos asociados con los trastornos afectivos incluyen costos asociados con trastorno bipolar, depresión, psicosis depresiva y manía. Entre los estudios de prevalencia que documentan el costo de los trastornos afectivos, uno realizado en los EE.UU. en 1990 mostró que los costos totales se encontraban entre los 30 400 y los 43 700 millones de dólares. Hasta el momento, sólo se realizaron dos estudios de costos sobre el trastorno bipolar. En uno de ellos, los costos totales se estimaron en 45 000 millones de dólares en 1991, lo cual excede las estimaciones previas. El otro informa que los costos totales para aquellos en que la enfermedad hizo su aparición en el año 1998 serían de 24 000 millones de dólares. Ambos estudios no deberían compararse ya que son tanto conceptual como metodológicamente diferentes (mientras el primero da una estimación de costos en un año determinado, basándose en dos millones de casos, el otro considera los costos a lo largo de la vida para los 95 000 casos que aparecieron en 1998).

Costos médicos directos (de internación, de atención domiciliaria, ambulatorios, por prescripción de medicamentos) y costos no médicos

Los costos directos asociados con el tratamiento de pacientes con enfermedad bipolar incluyen hospitalización, consultas ambulatorias o visitas domiciliarias, hospital de día, internación en instituciones especializadas, atención domiciliaria, medicación, tratamiento para los pacientes con trastornos asociados por abuso de sustancias, subsidios o casas de medio camino. Los costos directos del trastorno bipolar se han estimado en aproximadamente 7 600 millones de dólares (1991), mientras que los costos directos para todos los trastornos afectivos han sido estimados en 12 200 millones (1985) y entre 12 400 y 19 200 millones (1990). Otro estudio demostró que los costos directos anuales por paciente fueron de 13 402 dólares en 1995, 11 856 en 1996 y 11 146 dólares en 1997. Por otra parte, la información obtenida a través de un establecimiento terapéutico demuestra que los costos anuales de tratamiento fueron de 3 416 dólares por paciente, superiores incluso al de pacientes con depresión mayor. Además, se pudo constatar que en el tratamiento de los trastornos afectivos se utilizaron más recursos en pacientes crónicos que en aquellos con un primer episodio. Asimismo, existen estudios realizados en distintas partes de Europa que arrojan resultados similares. Por último, mientras los costos de hospitalización constituyen el 70% de los costos médicos directos, la medicación profiláctica constituye el 6.95%. A pesar de la tendencia a la desmanicomialización, los costos de internación continúan siendo la parte más significativa de los costos directos en Europa. Según la información del Registro de Morbilidad en Escocia, la tasa de hospitalización para la manía/hipomanía es aproximadamente la cuarta parte de la tasa de hospitalización por depresión bipolar. A excepción de la manía, el promedio de hospitalización para la primera admisión excedió el promedio de hospitalización por readmisiones. En uno de los estudios se encontró que los costos por internación constituían (en 1985 y 1990) aproximadamente el 25% de los costos directos de los trastornos afectivos. Mientras que el 67% de los costos directos estimados en 1990 fueron por internación debida a depresión, los costos de internación ocasionados por trastornos bipolares representaron el 32% de los costos directos. Uno de los efectos de la desmanicomialización en los EE.UU. fue el incremento en el número de pacientes con trastornos mentales internados en otras instituciones. Los costos estimados de internación en este

tipo de instituciones en 1990 para pacientes con trastornos afectivos fueron entre 360 y 4 500 millones de dólares. Estas diferencias pueden deberse, en parte, a los variados criterios de inclusión de los pacientes. Por otra parte, los costos por internación de pacientes bipolares en instituciones que incluyen atención intermedia y domiciliaria fueron estimados en 3 000 millones de dólares en 1991. En concordancia con la desmanicomialización y la mayor oferta de tratamiento en la comunidad, los servicios ambulatorios con atención psiquiátrica y rehabilitación psicosocial han desempeñado un importante papel en el tratamiento del trastorno bipolar. Las visitas regulares son requeridas para mantener los beneficios de la farmacoterapia y reducir la probabilidad de falta de adhesión al tratamiento y el riesgo de recaídas. En los pacientes más graves, la atención puede incluir ayuda económica, psicosocial (para mejorar su desempeño en el ámbito familiar, laboral y en reuniones sociales, además de crear conciencia en el paciente sobre la necesidad de continuar con el tratamiento) y en los aspectos domésticos, así como terapia de rehabilitación para asistir al paciente en su retorno al ámbito laboral. El tratamiento ambulatorio por abuso de sustancias es un costo adicional que debe incorporarse, ya que se observa en aproximadamente un 60% de los pacientes que presentan trastorno bipolar. En estos análisis, el presupuesto total de gastos para el paciente bipolar ambulatorio en 1991 fue de 300 millones de dólares. La prescripción de medicamentos en pacientes ambulatorios refleja aproximadamente el 9% de los costos directos totales en salud mental. El mayor gasto que se observa en las prescripciones relacionadas con la salud mental refleja, en parte, el aumento en la disponibilidad de medicamentos con demostrada eficacia para minimizar los síntomas de la enfermedad. Algunas evaluaciones sobre costos en fármacos para el trastorno bipolar también incluyeron costos de laboratorio como pruebas de concentraciones de litio en sangre. Los costos de prescripción de fármacos para trastornos afectivos han sido estimados en 269 millones de dólares en 1985 y 406 millones en 1990. Según las categorías de medicamentos, el gasto en 1990 fue de 890 millones de dólares en ATD, 190 millones en ansiolíticos, 25 millones en antipsicóticos y 70 millones en otro tipo de tratamiento farmacológico, lo cual asciende a un total de 1 180 millones de dólares. Los costos de medicación para el trastorno bipolar se estimaron en 130 millones en 1991, cerca de un 2% de los costos totales directos. Por su parte, los costos en medicación, específicamente antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo se incrementaron desde 1995 a 1997 cerca de un 42%. Los costos totales promedio de medicación para los pacientes tratados con litio fueron de 595 dólares por paciente y para el valproato de sodio de 2 078 dólares por paciente. Mientras que la medicación representó sólo el 2% al 7% de los costos médicos totales, un cambio en el tratamiento (de litio a valproato) puede tener un impacto sustancial sobre los costos totales de medicación. El más reciente uso de antipsicóticos atípicos, como risperidona y olanzapina para el tratamiento de la manía aguda, puede tener consecuencias en los costos farmacéuticos para tratar el trastorno bipolar. Si bien estos medicamentos son más costosos, también reducen los costos ocasionados por los síntomas y las internaciones, lo cual produce un ahorro de 3 000 dólares por paciente al año, en comparación con los neurolépticos tradicionales. Los costos directos no médicos incluyen costos asociados con los trabajos de investigación y entrenamiento de profesionales, aspectos legales y servicio social. Para los trastornos afectivos estos costos han sido estimados en 927 millones de dólares en 1985 y en 1 500 millones en 1990. Algunos estudios incluyen los aspectos legales como costos directos. Por otra parte, los individuos "sin techo", que muchas veces son enfermos mentales, pueden tener un diagnóstico concomitante por abuso de sustancias; los costos que esta situación acarrea pueden incluirse dentro de la asistencia legal. Si bien el suicidio se considera con frecuencia un costo indirecto, también pueden existir costos directos vinculados con esta circunstancia (gastos médicos asociados con el intento de suicidio y gastos de investigación policial en el caso de suicidio consumado). Estos gastos en pacientes bipolares fueron estimados en 190 millones de dólares en 1991.

Costos indirectos (morbilidad, mortalidad)

Estos costos son más difíciles de medir que los costos directos. Representan la pérdida de productividad asociada con la enfermedad, el tratamiento, cualquier tipo de discapacidad asociada con la patología y la muerte prematura como la ocasionada por suicidio. Los costos indirectos incluyen también los gastos que el cuadro ocasiona a la familia: pérdida de trabajo, desempleo debido a la necesidad de cuidar del familiar enfermo. Si bien en algunos estudios se pudo constatar que los integrantes de la familia que cuidan a otro integrante con trastorno bipolar se mantienen dentro del circuito laboral, los gastos económicos pueden incrementarse durante los episodios

agudos de manía que llevan al paciente a gastar más de lo aconsejado y a que las familias se endeuden sin poder contar con la ayuda del afectado. Los costos del cuidado por parte de los familiares se estimaron en 4.8 millones de dólares en 1990 y la pérdida de productividad del núcleo familiar en 6 200 millones en 1991. Debido a la edad en que la enfermedad suele presentarse, es posible que ocasione un retraso en la adquisición de capacidades sociales, laborales y académicas necesarias para vivir de manera independiente, asegurarse un ingreso económico y mantener relaciones sociales. En general, la morbilidad se estima tanto en aquellos que residen en la comunidad como en los que se encuentran internados en instituciones por períodos prolongados. En 1991, los pacientes con trastorno bipolar ocuparon 121 445 camas en instituciones, refugios, geriátricos y prisiones. Estos individuos se consideran improductivos y contribuyen con los gastos vinculados con la morbilidad (pérdida de salarios y remuneraciones). Mientras que algunos estudios encontraron que los costos indirectos representaban aproximadamente el 83% de los costos totales, otros los ubicaron en un 50%. Estas diferencias se deben en parte a que algunos no incluyeron la pérdida de productividad de los familiares o de los pacientes institucionalizados como gastos de morbilidad. En España, los costos indirectos calculados en 1998 fueron del 66%, de los que el 64.5% fue debido a pérdida de productividad y el 35% restante debido a suicidio, psicosis alcohólicas u orgánicas, accidentes de tránsito y homicidios. Los costos de mortalidad se calculan como el número de muertes prematuras provocadas por una determinada enfermedad (incluido el suicidio). Los costos de mortalidad por trastornos afectivos han sido estimados en 6 000 millones de dólares en 1985 y en 7 700 millones en 1990.

Costos intangibles

Los costos intangibles incluyen dolor y padecimiento así como los efectos de la enfermedad y del tratamiento sobre la calidad de vida. Si bien los importantes, es difícil asignarles un valor monetario. Ninguno de los estudios considerados para esta revisión incluye costos intangibles. La evidencia demuestra de manera convincente que la enfermedad bipolar deteriora el desempeño y el bienestar del paciente. A excepción del funcionamiento físico, los pacientes bipolares sufren un deterioro en su calidad de vida con respecto a la población general.

Análisis de rentabilidad al comparar distintos estabilizadores del estado de ánimo

Se completaron escasos estudios de rentabilidad que compararan tratamientos para la manía aguda o el trastorno bipolar. En general, se estima que el tratamiento con valproato de sodio produce menos costos médicos a lo largo de toda la enfermedad en comparación con el litio. No obstante, los costos médicos asociados con el tratamiento con litio fueron menores que con valproato de sodio para los pacientes con formas convencionales de manía. De cualquier manera, se señala que el menor período de hospitalización asociado con el tratamiento con valproato de sodio compensa los altos costos del medicamento (sólo de confirmarse la posibilidad de incrementar las dosis de litio más rápidamente y así acortar las internaciones es que se podrían cambiar las conclusiones a este respecto). Según uno de los estudios considerados para esta revisión, no se encontraron diferencias entre pacientes tratados con litio y pacientes tratados con valproato en las mediciones vinculadas con síntomas clínicos, días asociados con discapacidad y calidad de vida. Por otra parte, un 23% de pacientes tratados con litio y un 12% de pacientes medicados con valproato de sodio suspendieron el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos. Los costos médicos totales en un año para el grupo tratado con valproato de sodio se calcularon en 28 911 dólares y en 30 666 para los pacientes que recibieron litio. Por su parte, algunos autores demostraron que el tratamiento continuado con estabilizadores del estado de ánimo por más de 3 meses se asoció con resultados ligeramente mejores en los pacientes y con una significativa reducción de los costos médicos totales (con respecto a los que suspendieron el tratamiento cerca de los 3 meses), es decir 10 091 *versus* 34 432 dólares. Más recientemente se informó sobre los costos médicos asociados con el uso de valproato en comparación con olanzapina. Si bien no hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento en las mediciones clínicas, el tratado con valproato mostró menores costos médicos ambulatorios (541 dólares *versus* 1 080, en 1997). Los costos de internación para ambos grupos fueron similares y apenas favorecieron ligeramente al tratamiento con valproato (13 703 *versus* 15 180 dólares). Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que las mayores diferencias entre ambos grupos fueron debidas al mayor precio de venta de la olanzapina. Un estudio de mayor duración tal vez hubiera demostrado que los mayores costos de adquisición se hubieran visto

compensados por la reducción en las hospitalizaciones o de otros costos médicos directos. Algunos autores consideran que la olanzapina podría ser superior al valproato en cuanto a la mejoría que produce sobre la sintomatología maníaca. No obstante, la falta de estudios comparativos de costos a largo plazo hace que resulte imposible sacar conclusiones definitivas al respecto.

Conclusión

Sobre la base de esta revisión existen unos pocos estudios de costos asociados con la enfermedad que se centren primariamente en el trastorno bipolar. Unos trabajos incluyen el trastorno bipolar dentro del más amplio diagnóstico de trastornos afectivos, y mientras que algunos autores dan estimaciones de costos directos e indirectos basados en la prevalencia del trastorno bipolar, otros hacen las estimaciones de costos a partir de su incidencia. De manera independiente, el trastorno bipolar acarrea costos médicos directos significativos asociados con la internación y el tratamiento ambulatorio. Estos costos han sido estimados en más de 7 600 millones de dólares en 1991, y se cree que en la actualidad podrían ser mucho mayores. El verdadero costo de la enfermedad bipolar se encuentra en los costos indirectos o bien en la pérdida de productividad asociada con este trastorno psiquiátrico que ejerce un fuerte impacto sobre las personas de 19 a 20 años, edad que coincide con el momento de incorporarse como fuerza laboral. Las estimaciones de los costos indirectos son más variables, si se tienen en cuenta las diferencias en la estimación de los costos asociados con la prematura mortalidad y morbilidad del trastorno. Los cambios profundos en el sistema de salud mental de los países desarrollados han provocado un cambio del lugar de tratamiento: de lo institucional a lo ambulatorio. La desmanicomialización en los EE.UU., el Reino Unido y otros países ha alentado el desarrollo y la utilización de tratamientos ambulatorios y programas de rehabilitación. En algunos casos, el tratamiento clínico de un episodio de manía aguda se realiza en un consultorio externo especializado en tratamientos intensivos, centrándose en la reducción del tiempo de hospitalización del paciente. Para pacientes más gravemente enfermos, sin embargo, existe un patrón de hospitalizaciones frecuentes. Dada la naturaleza del trastorno bipolar, muchos pacientes podrían no tener respuestas óptimas al tratamiento, aun con agentes estabilizadores del estado de ánimo más eficaces y con menor incidencia de efectos adversos. Las investigaciones han demostrado que las medicaciones eficaces y a largo plazo pueden tener un impacto significativo sobre los costos médicos. El desafío para los profesionales y para quienes toman decisiones en el sistema de atención de salud mental es desarrollar intervenciones que permitan que los pacientes con esta patología se mantengan con los regímenes de tratamiento. Los recientes cambios en el sistema de atención en salud mental probablemente afecten los costos vinculados con la enfermedad, pero la información disponible sobre costos médicos asociados con el trastorno bipolar resulta insuficiente para estimar de manera exacta el impacto que estos cambios tendrían sobre los costos médicos. Si bien el trastorno bipolar tiene una prevalencia similar a la esquizofrenia son escasos los estudios de costos asociados con la enfermedad, ya que por lo común se centran en los trastornos afectivos en general. El diagnóstico de trastorno bipolar es a veces dificultoso y muchas veces puede haber errores de clasificación, pudiéndose ubicar un paciente con trastorno bipolar dentro del diagnóstico de depresión, trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia. Los escasos estudios de costos de los trastornos afectivos demuestran que en los EE.UU. el costo es alto, particularmente en relación con los costos indirectos. Algunas de las discrepancias que se observan en relación con los resultados que arrojan dichos estudios pueden deberse al uso de diferentes fuentes o de los aspectos que se incluyen en costos directos e indirectos. Asimismo, si bien no existen estudios de países europeos, algunos datos informan que los costos de la enfermedad también serían elevados en los países desarrollados. Existen pocos estudios farmacoeconómicos que comparen los costos médicos y los resultados del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo, pero si se considera la mayor investigación clínica centrada en antipsicóticos atípicos y otros potenciales agentes estabilizadores del estado de ánimo, se requieren estudios de rentabilidad para determinar si los nuevos tratamientos poseen un valor que compense su precio. También se necesita evaluar el impacto del tratamiento continuo con estabilizadores del estado de ánimo sobre la calidad de vida del paciente y los costos médicos que ocasiona al sistema de salud. Actualmente se está realizando un estudio del trastorno bipolar en los EE.UU. que intenta establecer qué tratamientos son los más eficaces par reducir la sintomatología y las recaídas de la enfermedad. Además, posee un apartado en que se analiza información sobre costos directos del tratamiento a lo largo de 5 años, así como información sobre costos indirectos. El trastorno bipolar produce un fuerte impacto sobre la calidad

de vida del paciente y su capacidad de desempeño y muchos individuos no muestran una respuesta favorable al tratamiento. La patología resulta costosa para el sistema de salud y se asocia con costos significativos debidos a la pérdida de productividad y a la prematura mortalidad. En 1990, los costos totales en los EE.UU. se estimaron en 45 000 millones de dólares y a pesar de las mejoras en las opciones terapéuticas y las intervenciones psicosociales, probablemente sean mucho más elevados en los actuales presupuestos. Si se asume que los costos médicos anuales se encuentran entre 3 416 y 11 146 dólares por paciente, los costos médicos anuales podrían ubicarse entre 8 500 y 27 500 millones de dólares en los EE.UU. Hasta el momento no hay información disponible para poder comparar con países europeos. No obstante, se requieren mayores investigaciones para ampliar los conocimientos acerca de las consecuencias económicas que provoca el trastorno bipolar en el sistema de salud y en la sociedad.

● ESTRATEGIAS DE INTERVENCION EN PACIENTES PSICOTICOS CON INTENCIONALIDAD SUICIDA

Melbourne, Australia

Se ha podido confirmar la alta prevalencia de intencionalidad suicida en personas jóvenes con un primer episodio de psicosis, particularmente en la fase de recuperación.

[Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 37:414-420, 2003]

Autores:

Power PJ, Bell RJ, Mills R y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Mental Health Services for Kids and Youth, Melbourne, Australia; Department of Psychiatry, Lambeth Early Onset Service, Londres, Reino Unido

Título original:

[Suicide Prevention in First Episode Psychosis: The Development of a Randomised Controlled Trial of Cognitive Therapy for Acutely Suicidal Patients with Early Psychosis]

Título en castellano:

ESTRATEGIAS DE INTERVENCION EN PACIENTES PSICOTICOS CON INTENCIONALIDAD SUICIDA

Introducción

Las psicosis afectivas y no afectivas conllevan un riesgo particularmente alto de suicidio. El suicidio es 5 veces mayor en aquellos pacientes que padecen depresión psicótica. Por su parte, el trastorno bipolar posee un riesgo de suicidio aun más elevado que la depresión unipolar. A su vez, la esquizofrenia tiene un riesgo de suicidio del 10%, mayor en aquellos que desarrollan la enfermedad durante la adolescencia (21.5% en varones con esquizofrenia de inicio en la adolescencia). Pero si bien una alta proporción de pacientes esquizofrénicos experimentan ideación suicida, sólo un pequeño número realiza un intento o concreta el suicidio. Lo que ubica a este subgrupo en un alto riesgo tendría poco que ver con los síntomas primarios de la enfermedad sino más bien con las respuestas emocionales y cognitivas frente al impacto que ocasiona la enfermedad y la disponibilidad de apoyo social. Contrariamente a las expectativas tradicionales, los síntomas psicóticos como las alucinaciones podrían contribuir solamente con el 10% de los suicidios en la esquizofrenia. El período de restablecimiento temprano en la etapa de remisión es el momento de mayor riesgo, especialmente en los hombres. Lo mismo parece ser cierto para la población con un primer episodio de psicosis. En estos pacientes, los sentimientos de desesperanza y la depresión

son particularmente comunes en los meses posteriores al primer episodio. Esto no es sorprendente, si se tiene en cuenta que éste es el momento en que los pacientes se enfrentan con la necesidad de realizar los ajustes más significativos en relación con su enfermedad, al mismo tiempo que luchan para volver a tener el mismo nivel de desempeño emocional y cognitivo que en el período premórbido. Factores como coeficiente intelectual más elevado en el período premórbido, mejor nivel socioeconómico, mayores expectativas, nivel relativamente alto de deterioro, mayor pérdida y grado de estigmatización, menor apoyo y mayor exclusión social incrementan el riesgo de suicidio en aquellos pacientes con esquizofrenia. De hecho, también la capacidad de introspección se ha asociado con más alto riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia, mientras que los déficits cognitivos y los rasgos negativos realmente parecen proteger al paciente contra el suicidio en la esquizofrenia. En pacientes con ciertos estilos cognitivos tal vez uno de los más importantes factores que median el riesgo de suicidio es el desarrollo precipitado de la introspección, que hace que el paciente se enfrente con las consecuencias de la enfermedad, induciendo de este modo un estado de desesperanza y de depresión en la fase pospsicótica. La evidencia de ello parece estar apoyada por un reciente estudio de depresión y riesgo de suicidio en la esquizofrenia. A fin de establecer la forma de prevención del suicidio, es posible que se puedan obtener beneficios significativos sólo favoreciendo un mejor acceso a tratamientos más eficaces para la enfermedad de base. Los pacientes que abandonan prematuramente el tratamiento o experimentan una respuesta inadecuada se encuentran ante un riesgo significativamente más elevado de realizar un intento de suicidio que aquellos que permanecen en tratamiento. Sin embargo, aun cuando los tratamientos sean aplicados de manera eficaz, sólo unos pocos tratamientos farmacológicos e intervenciones cognitivas han demostrado reducir la tasa de suicidio en investigaciones controladas y su efecto es pequeño. Es posible que aun los tratamientos cognitivos estándar para la psicosis tengan un escaso efecto o agraven las posibilidades de suicidio en pacientes que muestren una tendencia suicida. Favorecer la introspección en el pacientes con psicosis puede acarrear riesgos si no se acompaña de una adaptación a la nueva situación en la etapa de recuperación y de medidas de prevención contra eventuales recaídas, contra la desesperanza y la depresión. Es sorprendente que existan pocos estudios que analizan los efectos de las intervenciones psicosociales en la prevención del suicidio. En la revisión sistemática de estudios controlados al azar sobre intervenciones psicosociales después de un intento de suicidio, Van der Sande y colaboradores manifestaron que solamente dos de los estudios informaban reducciones significativas en la frecuencia de intentos de suicidio, y esto sólo se produjo con la aplicación de terapias de orientación cognitiva. El resto de los estudios revelaron resultados mixtos. Ninguno de estos estudios incluyó pacientes con trastornos psicóticos, a excepción de este grupo con riesgo particularmente alto de suicidio. Asimismo, tampoco había informes concernientes a la adaptación de ninguna de estas terapias al tratamiento de pacientes psicóticos. Resulta incierto en qué medida las técnicas de consejo o asesoramiento (*counselling*) deberían modificarse para el tratamiento de la psicosis y si esta modalidad de intervención reduce el riesgo de suicidio en el subgrupo de pacientes psicóticos con riesgo particularmente elevado de suicidio.

Objetivo, establecimiento y contexto del programa LifeSPAN

El proyecto LifeSPAN fue desarrollado por un grupo de profesionales del *Early Psychosis Prevention and Intervention Centre* (EPPIC) y del *Mental Health Services for Kids and Youth* (MHSKY), algunos de los cuales ya habían estado involucrados en el estudio de terapias psicológicas en pacientes con un primer episodio de psicosis. La verificación clínica local de suicidios y un número de encuestas aceleraron el desarrollo de un número de estrategias de prevención del suicidio en el EPPIC. Estas estrategias se centran en mejorar los mecanismos para aumentar la detección y el seguimiento de estos pacientes con alto riesgo de suicidio. Agregado a ello, se diseñó una modalidad de intervención (terapia LifeSPAN) específicamente para pacientes jóvenes con trastornos psiquiátricos y alto riesgo de suicidio. Esta modalidad debía evaluarse en una investigación al azar controlada a fin de analizar si podría brindar beneficios adicionales por encima de las otras intervenciones que ya habían sido introducidas. El programa fue financiado por el gobierno de Australia como parte de la *Estrategia para la Prevención del Suicidio en los Jóvenes*, y comenzó a desarrollarse entre enero de 1997 y marzo de 1999. El programa empleó dos psicólogos clínicos a tiempo completo en el MHSKY, que sirvió como *cuenca colectora* de jóvenes de la región occidental

de Melbourne. El servicio integra el programa EPPIC: un programa de intervención temprana para personas jóvenes (entre 15 y 29 años) con un primer episodio de psicosis. Este programa incluye la detección precoz y un equipo de crisis, una unidad para la internación en fase aguda, un programa grupal para pacientes ambulatorios, grupos de seguimiento y un equipo de apoyo móvil de mayor alcance. Aproximadamente 250 pacientes nuevos son aceptados en el servicio EPPIC cada año. Los tratamientos son provistos a través de un modelo biopsicosocial con un fuerte énfasis en la medicación en dosis bajas, terapia individual con orientación cognitiva, terapias grupales y familiares. Se brinda seguimiento a lo largo de un período de 18 meses. Se trata de un programa que permite adhesión temprana al tratamiento por parte del paciente joven con un primer episodio de psicosis. La fase preparatoria del programa tiene como objetivo ofrecer información de base sobre la prevalencia de la intencionalidad suicida en pacientes que se encuentran dentro del programa EPPIC y sobre estrategias estándar para la prevención del suicidio.

Fase de investigación del programa: investigación controlada al azar de la terapia LifeSPAN

El equipo del proyecto LifeSPAN desarrolló un modelo de terapia breve individual con orientación cognitiva específicamente diseñada para jóvenes con trastornos psiquiátricos graves y riesgo inminente de suicidio. Todos los pacientes del programa EPPIC con un puntaje entre 4 y 7 en la Versión 4 Ampliada de la subescala que mide intencionalidad suicida dentro de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) fueron derivados para considerar su inclusión en la terapia LifeSPAN. Un puntaje de 4 se asocia con ideación suicida frecuente sin intento o plan, y un puntaje de 7 se refiere a un plan específico de suicidio o intento de suicidio. Con su consentimiento previo, los pacientes fueron incluidos en una investigación controlada al azar de terapia LifeSPAN. El grupo en estudio recibió la terapia LifeSPAN junto con la atención clínica del programa EPPIC, mientras que el grupo control sólo recibió atención clínica estándar. Los puntajes de ambos grupos fueron tomados al inicio, a las 10 semanas y a los 6 meses. Los puntajes incluyeron mediciones estandarizadas de intencionalidad suicida (cuestionario de intencionalidad suicida, escala de intentos de suicidio y el inventario de razones para seguir viviendo). Las mediciones de psicopatología incluyeron: la escala abreviada de puntaje psiquiátrico, la escala de evaluación de síntomas negativos, la escala de calidad de vida y la evaluación global de desempeño. Las mediciones cognitivas incluyeron: la escala de desesperanza de Beck, la escala de autoestima y la escala de puntaje de resolución de problemas.

Breve descripción de la terapia LifeSPAN

La terapia LifeSPAN incluye 8 a 10 sesiones individuales y 4 fases: inicial, de evaluación del riesgo de suicidio, módulos cognitivos y de cierre. Las dos fases iniciales se centran en una evaluación detallada y en colaboración sobre el riesgo de suicidio y la detección del blanco de tratamiento para la próxima fase de la terapia. La tercera fase combina 8 módulos que incluyen un análisis funcional de la intencionalidad suicida del paciente, la racionalidad de ésta, el grado de desesperanza y las razones para seguir viviendo. Los módulos adicionales incluyen entrenamiento en resolución de problemas, psicoeducación para la psicosis, tolerancia emocional al dolor, control del estrés, autoestima, búsqueda de ayuda y entrenamiento en capacidades sociales. En la fase de cierre, tanto el paciente como el terapeuta confirman la intencionalidad suicida e identifican los signos precoces o posibles disparadores para la ideación o la conducta suicida. De esta manera, reafirman y negocian estrategias de prevención del suicidio (mayor asesoramiento en temas vinculados con la autoestima y refuerzo de la capacidad de solicitar ayuda a personas que sirvan de sostén para el paciente). Finalmente, se establece el riesgo real de suicidio y sus posibles formas de prevención.

Resultados

De un total de 92 pacientes que fueron derivados y reunieron los criterios para la investigación, 36 pacientes se rehusaron a participar. Los otros 56 fueron aleatorizados para el grupo en estudio (31 pacientes) o para el grupo control (25 pacientes). De los 56 pacientes, 13 abandonaron el tratamiento durante las siguientes 10 semanas y uno sólo antes de los 6 meses. Esto arrojó un total de 21 pacientes en cada grupo al final de las 10 semanas. No se pudieron constatar

diferencias significativas en las características demográficas de ambos grupos. Tanto el grupo en estudio como el grupo control mejoraron de manera progresiva en puntajes de ideación suicida y en el número de intentos de suicidio. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el cambio relativo de puntaje entre los grupos en cada punto en el tiempo, si bien el grupo en estudio mostró un promedio mayor en la caída del puntaje del cuestionario de ideación suicida. El grupo que entró en la terapia LifeSPAN mostró una mejoría más importante en la escala de desesperanza de Beck a las 10 semanas y a los 6 meses y en los puntajes de calidad de vida a las 10 semanas y a los 6 meses. Además, se pudo constatar una asociación positiva entre el puntaje de desesperanza de Beck y el puntaje del cuestionario de ideación suicida en cada punto en el tiempo. Sólo hubo una débil asociación entre el puntaje del cuestionario de ideación suicida y el número de intentos de suicidio (en las 10 semanas previas). En conjunto, tanto el grupo en estudio como el grupo control mejoraron en cada punto en el tiempo (10 semanas y 6 meses) en los puntajes promedio de la escala abreviada de puntaje psiquiátrico, en la subescala de depresión y en otras mediciones psicopatológicas. Lamentablemente, dos pacientes se suicidaron, uno de cada grupo. Ambos eran pacientes ambulatorios y habían estado en tratamiento por 29 y 35 semanas, respectivamente. Habían realizado numerosos e importantes intentos de suicidio antes de la derivación y se suicidaron varias semanas antes de los 6 meses de seguimiento.

Discusión

Los estudios del LifeSPAN confirmaron el alto nivel de intencionalidad suicida en el primer episodio de psicosis, particularmente en el primer contacto durante la fase aguda de la psicosis y varios meses después, durante la fase inicial de recuperación. Esto sucede aun con la provisión de programas psicológicos y sociales intensivos. El proceso subyacente a la intencionalidad suicida puede diferir para la fase psicótica aguda y el período inicial de recuperación. La intencionalidad suicida durante la fase aguda de la psicosis podría estar controlada en parte por una reacción a los fenómenos psicóticos abrumadores, al deterioro en el desempeño y a las respuestas de otros que producen malestar en el paciente. Esto podría reflejar la rápida reducción de la intencionalidad suicida una vez que el servicio se ha comprometido con los pacientes y su psicosis comienza a ser tratada. Esto se produce cuando la mayoría ha regresado a sus hogares y se les realiza un seguimiento estrecho. Esos puntajes de intencionalidad suicida se elevan nuevamente alrededor del cuarto mes y su persistencia durante el año siguiente sorprende. Para la mayoría de los pacientes esto se produce en un momento en el que los síntomas negativos continúan siendo prominentes y el desempeño psicosocial se encuentra deteriorado. Una mayor capacidad de introspección, la disfunción persistente, pérdidas sufridas y la reducción en la calidad de vida podrían contribuir con una sensación de desesperanza y depresión. Este patrón también se ve reflejado en otros trabajos. Este trabajo brinda pautas alentadoras. En primer lugar, porque el modelo EPPIC de intervenciones precoces podría reducir las tasas de suicidio en un primer episodio de psicosis. Esto se produce a pesar de las altas tasas de suicidio de jóvenes en Australia. Una tasa de suicidio del 0.2% al año durante los primeros 2 años de seguimiento con el programa EPPIC es sustancialmente menor que la que se informa en la bibliografía (1% a 2% dentro del primer año). El mecanismo por el cual las intervenciones precoces podrían reducir los índices de suicidio son inciertas. Algunas de las variables que podrían desempeñar algún papel son: la reducción de la duración de la enfermedad, la mejoría en las tasas de remisión, además de la consideración de aspectos psicosociales que incrementen la recuperación funcional y la calidad de vida. El proyecto LifeSPAN sugiere la posibilidad de incorporar un sistema eficaz para detectar y monitorear pacientes de riesgo. De manera ideal, esto debería ofrecer un tiempo real de retroalimentación para alertar a los profesionales sobre su progreso, y una de las opciones es ubicar a los pacientes en tres categorías de riesgo. Uno de los más importantes hallazgos de este estudio fue que la atención estándar reduce la intencionalidad suicida y que el agregado de la terapia LifeSPAN lleva a una notable mejoría en los factores cognitivos vinculados con el riesgo de suicidio, como la desesperanza. Tal vez profundizar en estos hallazgos permita revelar cuáles son los aspectos más sobresalientes de dichas intervenciones. También es necesario poner de relieve que la terapia cognitiva *per se* no necesariamente reduce el riesgo de suicidio. Por último, este estudio posee numerosas limitaciones. Posiblemente sea demasiado breve si se tiene en cuenta la complejidad de los aspectos que considera. Por su parte, los resultados deberían interpretarse en su contexto: se trata de una muestra pequeña, existe una elevada calidad en la atención en el

proyecto EPPIC; la probable contaminación de la muestra con otras estrategias de prevención introducidas durante el estudio, la ausencia de un tratamiento de control y el análisis parcial de la información. Tampoco queda claro cuán eficaz sería la intervención si la realizaran profesionales con entrenamiento limitado en terapias cognitivas. Por otra parte, un aspecto del LifeSPAN que no ha sido analizado es el efecto de la medicación sobre la intencionalidad suicida en pacientes incluidos dentro del programa EPPIC. Desde el análisis inicial, una investigación multicéntrica controlada y al azar informó que tanto la clozapina como la olanzapina tendrían un efecto específico en la reducción de la intencionalidad suicida en la esquizofrenia. Esto genera el interrogante de si una combinación de clozapina y una terapia similar a la del LifeSPAN podrían tener un efecto sinérgico.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el momento de mayor riesgo de suicidio en un paciente psicótico?

A. Al inicio de la etapa de remisión.

B. Con las primeras intervenciones.

C. Después de logrado el total restablecimiento.

D. Al iniciar la medicación abandonan prematuramente el tratamiento o experimentan una respuesta inadecuada.

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Salud Mental, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Psiquiatría (AAP) de Educación Médica Continua