



Volumen 8, Número 2, Octubre 2004

## Resúmenes SIIC

### MANEJO DEL DELIRIO INDUCIDO POR DROGAS EN LOS ANCIANOS

Edmonton, Canadá

Estudio de revisión en ancianos sobre el delirio provocado por diversas drogas, los mecanismos fisiopatológicos causales, su reconocimiento clínico, el manejo y la prevención.

*Postgraduate Medical Journal* 80(945): 388-393, Jul 2004

*Autores:*

Alagiakrishnan K y Wiens C

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Geriatric Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canadá

*Título original:*

[An Approach to Drug Induced Delirium in the Elderly]

*Título en castellano:*

Un Abordaje Acerca del Delirio Inducido por Drogas en los Ancianos

#### Introducción

Las drogas constituyen uno de los factores de riesgo más frecuente de delirio; no obstante, se encuentran entre los desencadenantes con mayores posibilidades de reversión. El delirio inducido por drogas es común en la práctica clínica, especialmente en las instituciones hospitalarias. El riesgo de toxicidad anticolinérgica es grande en ancianos, y la posibilidad de inducción de delirios por fármacos es elevada en estos pacientes que se encuentran débiles y en aquellos que padecen demencia. La polifarmacia, la farmacocinética y la farmacodinamia alteradas y las comorbilidades asociadas que se observan con el envejecimiento cumplen un papel aditivo o sinérgico con las drogas que provocan delirio. Muchas drogas han sido asociadas con la aparición de delirios, pero algunas presentan una relación más frecuente; entre ellas, las que incluyen altas dosis de narcóticos, las benzodiazepinas y los fármacos anticolinérgicos. La actividad anticolinérgica también se relaciona con la aparición y gravedad de los delirios. Una importante cantidad de estudios ha demostrado que el empleo de medicación anticolinérgica constituye un factor de riesgo desencadenante frecuente. Los delirios suelen desencadenarse por procesos multifactoriales; sin embargo, se estima que sólo los fármacos son responsables del 12% al 39% de los casos.

#### Reconocimiento clínico del delirio inducido por drogas

El delirio suele responder a múltiples causas; es decir que los fármacos pueden combinarse con el efecto de infecciones, causas estructurales, metabólicas o del medio ambiente. No obstante, en algunas ocasiones la única causa del delirio son las drogas. El paso inicial más efectivo es revisar la lista de fármacos recibidos por el paciente y prestar atención a aquellos que pueden provocar delirio, la carga anticolinérgica de esas drogas y las posibles interacciones farmacológicas con otros medicamentos. Es necesario verificar cualquier reciente agregado de una nueva medicación o el incremento de las dosis. Las drogas pueden causar uno de los tres tipos de delirio: hiperactivo, hipoactivo o mixto. Tanto el delirio hiperactivo como el hipoactivo son frecuentes en la toxicidad colinérgica, la intoxicación por alcohol, por ciertas drogas ilícitas estimulantes, síndrome serotoninérgico, y abstinencia de alcohol y de benzodiazepinas. Por el contrario, el delirio hipoactivo está causado por el uso de benzodiazepinas, sobredosis de narcóticos, el consumo de

sedantes hipnóticos o intoxicación por alcohol.

### **Fármacos asociados con delirio**

#### *Drogas cardiovasculares*

La droga antiarrítmica disopiramida tiene potentes efectos anticolinérgicos y puede provocar delirio. Debido a la depuración renal disminuida, los pacientes ancianos pueden presentar toxicidad y delirio con dosis normales de digoxina, las cuales se van acumulando. También se ha informado que los betabloqueantes, especialmente el propranolol, pueden causar delirio. Los diuréticos pueden provocar delirio por deshidratación y trastornos electrolíticos.

#### *Drogas con acción pulmonar*

La teofilina y los corticoides en altas dosis pueden contribuir al delirio. Estas drogas se emplean con frecuencia en pacientes con mala oxigenación, la que puede *per se* incrementar el riesgo de delirio.

#### *Drogas que actúan sobre el sistema nervioso central*

Las benzodiazepinas son drogas solubles en los lípidos, y tienen prolongada vida media en los ancianos debido a su acumulación en el tejido adiposo. Las benzodiazepinas pueden producir delirio debido a la acción prolongada de los sedantes hipnóticos y la alta sensibilidad de los pacientes ancianos respecto de éstos. Todos los antidepresivos pueden contribuir al efecto de delirio. Los tricíclicos presentan efecto anticolinérgico y pueden inducir el trastorno. Entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la paroxetina tiene la mayor afinidad por los receptores muscarínicos, similar a la de la nortriptilina. En relación con la dosis, los fármacos dopaminérgicos –como la levodopa o los agonistas de la dopamina– pueden contribuir a la aparición de delirio. Si hay sospechas de que las drogas antiparkinsonianas son las causantes de confusión, las drogas anticolinérgicas –como el trihexifenidilo– deben interrumpirse en primer término, seguidas por la selegilina, los agonistas de la dopamina y finalmente la levodopa. En los pacientes ancianos con demencia, el litio puede provocar delirio, incluso con niveles séricos terapéuticos. La meperidina debe evitarse con frecuencia en ancianos debido a la acumulación por disminución de la depuración renal. Todos los otros opioides pueden provocar delirio si se utilizan en dosis excesivas.

#### *Papel de los agentes anestésicos en el delirio posoperatorio*

La incidencia de delirio posoperatorio varía entre el 10% y 26%. La ketamina es un agente anestésico intravenoso que se ha asociado con excitabilidad, sueños displacenteros y delirio. Este último también ha sido relacionado con los anestésicos inhalatorios. *Miscelánea* Estudios previos han informado que las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE) pueden producir delirio. Algunos AINE pueden atravesar la barrera hematoencefálica, y algunos antihistamínicos antiguos – como la difenhidramina y la clorfeniramina– tienen potentes efectos anticolinérgicos que se asocian con delirio. También pueden provocar delirio los bloqueantes H<sub>2</sub>, como la cimetidina, ranitidina y famotidina; dado que los antiespasmódicos utilizados para los trastornos de la motilidad gastrointestinal y las urgencias miccionales presentan efectos anticolinérgicos, puede haber aumento del riesgo de delirio.

#### *Productos utilizados en medicina complementaria o alternativa*

Si bien estos productos son considerados “naturales”, pueden contener ingredientes o contaminantes que podrían contribuir a causar delirio. La investigación sobre los efectos adversos cognitivos es limitada, por lo que los efectos clínicos pueden ser mayores que los estimados. *Abuso y abstinencia de alcohol* El consumo de alcohol y sedantes hipnóticos es bastante común entre los ancianos. La abstinencia abrupta de drogas como las benzodiazepinas puede desencadenar delirio; esta situación es frecuente entre los pacientes hospitalizados. Los alcohólicos crónicos pueden presentar delirios complicados, con presencia de ataxia y oftalmoplejía, patología conocida como encefalopatía de Wernicke. La abstinencia de alcohol puede acompañarse de elevada ansiedad, hiperactividad autonómica, convulsiones y delirium tremens.

#### *Intoxicación*

La intoxicación por drogas puede provocar delirio; el litio, los salicilatos o los anticolinérgicos pueden ser los agentes causales. La exposición medioambiental al envenenamiento por monóxido de carbono, toxinas de hongos e insecticidas organofosforados también pueden causar delirio.

### **Mecanismos de las drogas que provocan delirio**

Se ha observado desequilibrio que involucra a la acetilcolina, la dopamina y el ácido gamma aminobutírico (*gamma aminobutyric acid* [GABA]) a través de las vías del sistema nervioso cortical y subcortical. La base química del delirio continúa siendo el exceso o la deficiencia difusa de la actividad dopaminérgica del cerebro, o ambos mecanismos. Es más común el exceso relativo de

dopamina para la etiología de este trastorno, lo que podría explicar que los bloqueantes de la dopamina sean útiles para proporcionar alivio sintomático del delirio. Los datos sugieren que la deficiencia colinérgica tiene un importante papel en la aparición de delirio. La intoxicación anticolinérgica provoca un síndrome de delirio clásico, que puede ser revertido con el uso de inhibidores de la colinesterasa, como la fisostigmina.

### **Factores que pueden influir sobre la susceptibilidad individual en el delirio inducido por las drogas**

Entre las modificaciones inherentes al envejecimiento se encuentran los cambios fisiológicos, los farmacocinéticos, los farmacodinámicos y las comorbilidades; los cuales pueden aumentar la susceptibilidad respecto del delirio inducido por las drogas. Uno de los principios básicos para el manejo de las drogas en el delirio consiste en individualizar la dosificación según las características del paciente. Los parámetros farmacocinéticos que cambian con la edad generalmente incluyen la extensión de la vida media, debido a la capacidad metabólica reducida o a la eliminación renal disminuida, y el volumen de distribución, el cual aumenta en el caso de las medicaciones liposolubles. Los agentes hidrosolubles con frecuencia tienen una concentración sérica aumentada debido al volumen de distribución disminuido; entre las drogas que generalmente ocasionan este efecto se encuentran el litio y el etanol. La digoxina se acumula en el tejido muscular; los pacientes ancianos con masa muscular reducida presentan valores de digoxina muy superiores a los esperados debido a que el volumen de distribución es mucho menor. Además de las interacciones farmacocinéticas, las drogas pueden presentar interacción farmacodinámica, lo que puede conducir a la potenciación del efecto tóxico. Debido al envejecimiento los ancianos presentan muchos cambios en los receptores; los colinérgicos, por ejemplo, parecen ser más sensibles. Los cambios farmacodinámicos pueden, incluso, provocar efecto mayor de la droga para un nivel sérico dado.

### **Manejo**

Las medidas no farmacológicas y el tratamiento de la causa subyacente son los pasos más importantes en el manejo de los pacientes. Las medicaciones constituyen la causa de delirio más frecuentemente reversible. Para ello es necesaria una revisión cuidadosa; debe medirse rutinariamente la depuración de creatinina en los ancianos, y ajustar la dosificación de las medicaciones que son causantes potenciales de delirio. En lo posible, se debe evitar el uso de agentes con propiedades anticolinérgicas o, de lo contrario, minimizar sus dosis. Los antipsicóticos son las drogas de elección para el delirio; el haloperidol es la más empleada, dado que presenta la menor incidencia de efectos colaterales para su empleo a corto plazo. Los datos sobre los antipsicóticos atípicos son escasos. Las benzodiazepinas pueden ser útiles para el tratamiento del delirio debido a la abstinencia de benzodiazepinas, de alcohol, y para las convulsiones.

### **Conclusión**

El delirio inducido por drogas es frecuente en la práctica clínica cotidiana; este riesgo es elevado en los pacientes ancianos que están debilitados o que presentan demencia. Todos los médicos, señalan los autores, deberían estar alertas a los signos y síntomas de delirio para detectar rápidamente cualquier caso; se debe evitar en lo posible el uso de drogas potencialmente causantes de delirio. Asimismo, en estos pacientes, el ajuste de las dosis a partir de los cambios farmacocinéticos o las interacciones reduce el riesgo de delirio inducido por drogas; esta medida llevará a los médicos a emplear aquellos fármacos de alto riesgo de modo más conservador y a vigilar con mayor atención a los pacientes ancianos.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿Cuál de los siguientes neurotransmisores está involucrado en el delirio inducido por drogas?

- A. Acetilcolina.**
- B. Dopamina.**
- C. Acido gamma aminobutírico.**
- D. Todos los anteriores.**

**Respuesta Correcta**

## PREVALENCIA Y GRAVEDAD DE LAS ENFERMEDADES MENTALES EN EL MUNDO

Boston, EE.UU.

Es necesaria la reasignación de los recursos disponibles para reducir el número de pacientes con patología mental grave no tratados y la cantidad de enfermos medicados sin necesidad. Para ello deben identificarse y superarse diversas barreras estructurales.

**JAMA** 291(21):2581-2590, Jun 2004

*Autores:*

The WHO World Mental Health Survey Consortium

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

*Título original:*

[Prevalence, Severity, and Unmet Need for Treatment of Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys]

*Título en castellano:*

Prevalencia, Gravedad y Necesidades Insatisfechas de Tratamiento de Trastornos Mentales en los Estudios de Salud Mental de la Organización Mundial de la Salud

### Introducción

Si bien se han realizado estudios epidemiológicos de salud mental desde fines de la Segunda Guerra Mundial, las comparaciones internacionales han sido complejas por problemas inherentes a la metodología. La situación se modificó en la década del ochenta con la creación del *Diagnostic Interview Schedule* (DIS), la primera entrevista psiquiátrica diagnóstica, utilizada inicialmente en el *US Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study* y posteriormente en investigaciones similares en otros países. A principios de la década del noventa, una serie de amplios estudios internacionales mostró que los trastornos mentales eran altamente prevalentes, de hecho, más frecuentes que muchas otras patologías crónicas. Una segunda generación de investigaciones de índole similar se realizó a fines de dicha década, con el uso de una entrevista más elaborada, la *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI), diseñada por la *World Health Organization* (WHO). Aunque la prevalencia varió sustancialmente, más de la tercera parte de los participantes reunió a lo largo de la vida criterios de algún trastorno según la CIDI; las preguntas específicamente relacionadas con tratamiento mostraron que la mayoría de dichas alteraciones no era tratada correctamente. Antes de concluir en que la falta de terapia es un problema mayor en patologías mentales, añaden los expertos, es importante recordar que muchas enfermedades mentales son leves y autolimitadas, fenómeno que no fue un punto principal de interés en los estudios basados en DIS o CIDI destinados a estimar la prevalencia más que la gravedad. Además, en virtud de las estimaciones sustancialmente altas cabe interrogarse si los países económicamente más privilegiados podrían hacer frente al tratamiento de todas las personas con trastornos mentales. Motivados por esta preocupación se efectuaron análisis secundarios que mostraron que muchos trastornos mentales son leves y que el tratamiento se correlaciona con la gravedad. Sin embargo, entre una y dos terceras partes de los enfermos con patología grave no reciben terapia apropiada. Las investigaciones con DIS y CIDI, señalan los autores, tienen 3 limitaciones principales. En primer lugar analizan prevalencia (los análisis posteriores para valorar gravedad son débiles); las entrevistas no incluyen preguntas estandarizadas relacionadas con tratamiento y, por último, la mayoría de ellas se realizó en países desarrollados con lo cual es imposible generalizar los resultados. En 1998, la WHO creó el *World Mental Health (WMH) Survey Consortium* con la finalidad de superar estas limitaciones. La CIDI se expandió con el objetivo de incluir preguntas que permitieran obtener información sobre gravedad y tratamiento. En este artículo se comunican los resultados de las investigaciones finalizadas en 14 países, 6 de ellos con menor grado de desarrollo.

## Métodos

Se efectuaron 15 estudios epidemiológicos en 14 países de América (Colombia, México, Estados Unidos); Europa (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Ucrania); Oriente Medio y África (Líbano y Nigeria) y Asia (Japón; estudios separados en Beijing y Shanghai en República Popular China). Seis países –China, Colombia, Líbano, México, Nigeria y Ucrania– se consideran menos desarrollados por el Banco Mundial. El tamaño de las muestras osciló entre 1 663 (Japón) a 9 282 (Estados Unidos) con una población adulta total de 60 463 participantes. El índice promedio de respuesta fue de 69.9%. Todas las investigaciones emplearon el WMH-CIDI para establecer el diagnóstico y tratamiento. Las patologías consideradas incluyeron trastornos de ansiedad (agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de angustia, trastorno de estrés postraumático, fobia social, fobia específica); trastornos del humor (trastorno bipolar I y II, distimia, trastorno depresivo mayor); trastornos en el control de los impulsos (bulimia, entre otros) y trastorno por abuso de sustancias, todas ellas en función de criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Las alteraciones se clasificaron en leves, moderadas o graves.

## Resultados

La prevalencia global osciló entre 4.3% en Shanghai a 26.4% en los Estados Unidos, con un rango intercuartilo (*inter-quartile range*, IQR, rango luego de la exclusión de los estudios menos consistentes) de 9.1% a 16.9%. Los trastornos de ansiedad fueron las patologías más prevalentes en todos los países (con excepción de Ucrania donde predominaron los trastornos del humor), con una prevalencia que osciló entre el 2.4% y el 18.2% (IQR del 5.8% al 8.8%). Los trastornos del humor siguieron en frecuencia en todos los países (menos en Nigeria y Beijing donde fueron más comunes los trastornos por abuso de sustancias), con una prevalencia del 0.8% al 9.6% (IQR del 3.6% al 6.8%). El abuso de sustancias (incidencia anual del 0.1% al 6.4%, IQR del 0.8% al 2.6%) y los trastornos por alteración en el control de impulsos (incidencia anual del 0% al 6.8%; IQR de 0.7% a 1.7%) fueron sustancialmente menos comunes en todas las investigaciones. Los Estados Unidos y Colombia tuvieron las estimaciones más altas de todos los tipos de patología, los Países Bajos en 3 de 4 de ellas, Nigeria y Shanghai tuvieron frecuencia considerablemente baja e Italia prevalencia baja en 3 de 4 trastornos. Las proporciones de muestras con un trastorno grave (0.4%-7.7%; IQR, 1.1%-3.7%) o moderado (0.5%-9.4%; IQR, 2.9%-6.1%) fueron generalmente más pequeñas que los porcentajes con una patología leve (1.8%-9.7%; IQR, 4.5%-6.4%). La proporción de trastornos clasificados como leve fue sustancial: de 33.1% en Colombia a 80.9% en Nigeria (IQR: 40.2%-53.3%). La distribución por gravedad osciló sustancialmente entre los países, sin una fuerte relación con la región ni con el estado de desarrollo. Sin embargo, se constataron asociaciones positivas entre la prevalencia global de cualquiera de los trastornos y la proporción de casos catalogados como graves y aquellos clasificados como leves o moderados. Los participantes con patología grave que respondieron refirieron al menos 30 días en el año previo de incapacidad para realizar sus actividades usuales como consecuencia de su enfermedad. La cantidad de días fue, obviamente, mayor en pacientes con patología grave. El porcentaje de enfermos que recibió tratamiento por trastornos emocionales o abuso de sustancia durante los 12 meses antes de la entrevista de WMH fue muy variable entre los estudios, de un 0.8% en Nigeria a un 15.3% en los Estados Unidos. La proporción de enfermos tratados fue considerablemente mayor en los países desarrollados. Sin embargo, a pesar de la amplia variación, se registró una asociación sustancial entre la gravedad del trastorno y la probabilidad de terapia en cada investigación. De hecho, fue mayor en los pacientes graves (49.7% a 64.5% en los países más desarrollados *versus* 14.6% a 23.7% en los menos desarrollados); más baja en sujetos con patología moderada (16.7% a 50% *versus* 9.7% a 18.6%) e inferior en los individuos con trastornos menos graves (11.2% a 35.2% en los países con más recursos *versus* 0.5% a 10.2% en aquellos menos desarrollados). Fue notorio que un porcentaje sustancial de individuos sin enfermedad también recibiera tratamiento (2.4% a 8.1% en los países desarrollados *versus* 0.3% a 3% en los menos desarrollados), probablemente como consecuencia de que la WMH-CIDI no valora todas las alteraciones mentales y de que algunos casos reales se clasifican incorrectamente como no casos. Hubo una clara tendencia en la mayoría de los países a que la gravedad se relacionara positivamente con el tratamiento en la especialidad y con el número de consultas. Aunque existió una clara relación entre la gravedad y la probabilidad de terapia, cantidades sustanciales de pacientes con patología importante no recibieron tratamiento (en todas las naciones, incluso en aquellas más desarrolladas, en las cuales este porcentaje osciló entre el 35.5% y el 50.3%). La situación fue aun

más desfavorable en los países con menos recursos, en los cuales entre el 76.3% y el 85.4% de los pacientes con patología mental grave no recibió el tratamiento adecuado. Por su parte, un porcentaje sustancial de sujetos sin patología (según los criterios de definición) constituyó una fracción importante de todas las personas en tratamiento. Hubo dos hechos característicos en casi todos los países participantes. Por un lado, si bien se registró una relación entre la gravedad y la probabilidad de terapia en prácticamente todas las naciones, un porcentaje considerable de enfermos graves no fue tratado. Por otra parte, una proporción sustancial de los sujetos tratados en todas partes correspondió a casos con patología por debajo del umbral de definición de enfermedad.

### **Comentario**

A pesar de las limitaciones metodológicas de la investigación, los resultados del WMH coinciden con los de estudios anteriores que mostraron la elevada prevalencia de trastornos mentales, su frecuente asociación con alteraciones funcionales significativas y la frecuente falta de tratamiento apropiado. Asimismo, añaden los especialistas, se confirmó la menor prevalencia de estas afecciones en Asia y la menor frecuencia de tratamiento en países menos desarrollados. Si bien la gravedad de la patología se relacionó fuertemente con la posibilidad de tratamiento en todos los países, se puso de manifiesto que entre el 35.5% y el 50.3% de los pacientes con enfermedad grave en los países desarrollados y que del 76.3% al 85.4% de los pacientes en países con menos recursos no recibieron la terapia adecuada en los 12 meses anteriores al estudio. Al contrario, la gran mayoría de los sujetos tratados en casi todas las naciones correspondió a pacientes sin patología, fenómeno que representa una clara divergencia en la asignación de los recursos sanitarios, y no sólo su ausencia, en este ámbito. Este aspecto deberá representar el objetivo primario de los programas futuros de salud pública destinados al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿En qué ciudad es más baja la prevalencia de trastornos mentales según una investigación reciente de la Organización Mundial de la Salud?

- A. Bogotá.**
- B. New York.**
- C. Shanghai.**
- D. París.**

[Respuesta Correcta](#)

## RELACION ENTRE ESQUIZOFRENIA Y ABUSO DE SUSTANCIAS

EEUU

El consumo excesivo de drogas, especialmente de marihuana, es frecuente en pacientes con primer episodio de psicosis asociada con esquizofrenia, lo que trae como consecuencia una escasa respuesta al tratamiento.

**Schizophrenia Research** 66(2-3): 125-135, Feb 2004

*Autores:*

Green AI, Tohen MF, Hamer RM y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Commonwealth Research Center and the Massachusetts Mental Health Center, Harvard Medical School, Boston; Dartmouth Medical School, Lebanon; Eli Lilly and Co., Lilly Research Laboratories, Lilly Corporate Center, Indianápolis; EE.UU.

*Título original:*

[First Episode Schizophrenia-Related Psychosis and Substance Use Disorders: Acute Response to Olanzapine and Haloperidol]

*Título en castellano:*

Primer Episodio de Psicosis Asociada con Esquizofrenia y Abuso de Sustancias: Respuesta Aguda a Olanzapina y Haloperidol

### Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad recidivante, que presenta en su inicio exacerbaciones frecuentes y sintomatología marcada, y que puede producir posteriormente grave incapacidad. Los suicidios son muy frecuentes en estos enfermos, al igual que el abuso de alcohol, marihuana o cocaína, lo que se asocia con mayor morbimortalidad. Hay evidencias que sugieren que el abuso de estas sustancias –especialmente de marihuana– puede ser también común en pacientes que padecen un primer episodio de esquizofrenia, se asocia con mal pronóstico y puede influir en el deterioro a largo plazo del paciente. El tratamiento con drogas antipsicóticas no es apropiado para todos los pacientes, ni es de gran valor para el control del abuso de sustancias frecuentemente asociado con la enfermedad. Habría un período crítico durante las primeras etapas de psicosis en pacientes con esquizofrenia en el que los síntomas y las funciones empeoran. La repetición de estos episodios puede ser biológicamente “tóxica”. Una psicosis no tratada por largo tiempo en pacientes con un primer episodio se asocia con malos resultados, incremento de los síntomas y deterioro funcional. Se ha destacado recientemente la importancia del estudio de pacientes con primer episodio y del concepto general de intervención preventiva en la esquizofrenia. La disponibilidad de nuevas drogas antipsicóticas le ha dado mayor impulso el estudio de las primeras fases de la esquizofrenia. En este artículo se publica información sobre el abuso o dependencia de sustancias en la población de un estudio multicéntrico de olanzapina *versus* haloperidol en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia; y se compara el resultado a las 12 semanas entre pacientes que tenían antecedentes de abuso de sustancias y aquellos que no los tenían.

**Métodos** El estudio, realizado a doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de 2 años de duración, comparó el tratamiento con olanzapina *vs.* haloperidol en 262 pacientes con un primer episodio de psicosis. Los criterios de inclusión diagnóstica fueron la presencia de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, o trastorno esquizofreniforme. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento con olanzapina o haloperidol. El estudio se dividió en una fase de tratamiento agudo de 12 semanas y en otra de 92 semanas. La eficacia del tratamiento se midió en 4 dominios: 1) psicopatología, 2) mediciones psicosociales de función social y vocacional y calidad de vida, 3) función neurocognitiva, 4) morfología y metabolismo cerebral. En este artículo se informan los resultados de la esfera psicopatológica. Los pacientes fueron evaluados al inicio para determinar si había antecedentes o evidencias de consumo de alcohol u otras sustancias (abuso o dependencia). Se calculó la duración de la psicosis no tratada. **Resultados** De la muestra de 262 pacientes, 97 (37%) presentaban diagnóstico de abuso de sustancias (AS) de acuerdo con los criterios del DSM-IV; 20 tenían evidencia de consumo actual con el antecedente de consumo previo a la hospitalización. El 28% era consumidor de marihuana (AM); el 21%, de alcohol (AA); el 6% de cocaína (AC), el 5%, de alucinógenos; y el 1%, de opioides. Los pacientes con AS, AA y

AM fueron con mayor frecuencia hombres. Aquellos pacientes con AM tenían menor edad de presentación de la patología; y la duración de la psicosis no tratada fue mayor en personas con diagnóstico de AS. Si bien los pacientes con AS, AA y AM tenían mayores puntajes PANSS positivos y menores puntajes PANSS negativos, la diferencia en los síntomas positivos sólo fue significativa entre personas con AS y sin AS y con AM y sin AM, mientras que la diferencia en el puntaje de síntomas negativos fue significativa entre los pacientes con AS y sin AS. El puntaje total de la escala de Simpson Angus fue numéricamente inferior en todas las categorías de pacientes con AS. En el control efectuado a la semana 12, 27% de los pacientes que presentaban AS habían respondido al tratamiento, lo que ocurrió en el 35% de los que no presentaban AS. Ni el AS ni el AM parecieron afectar la tasa de respuesta, si bien la tasa de riesgo sugirió que los pacientes con AA tratados con olanzapina no respondieron tan bien como los que no padecían AA y recibieron la droga. En el modelo de predicción de respuesta, el estado de AA afectó significativamente la probabilidad de respuesta. Sería útil, dicen los autores, evaluar el efecto del AA en las tasas de respuesta separadas para cada tratamiento. Los autores de este artículo encontraron un efecto significativo del AA en la tasa de respuesta en el grupo de olanzapina, pero no en el de haloperidol; mientras que en este último grupo el 27% de los pacientes con AA respondió al tratamiento, en el de olanzapina sólo respondió el 9%. Al evaluar el cambio en los síntomas a través de la escala PANSS se observó una tendencia en pacientes con AS, AA o AM a una menor respuesta respecto de los que no presentaban estos trastornos, recibieran tratamiento con olanzapina o haloperidol, aunque el efecto no fue significativo. Cuando se evaluó la relación entre antecedente de AS y adhesión al tratamiento, se observó que ninguno de los grupos tuvo un efecto de interacción; pero los que tenían AS presentaban menor proporción de días de cumplimiento respecto de los que no tenían antecedente de AS. En cuanto a la posibilidad de abandono del estudio, de los tratados con haloperidol, el 71% sin AS completó el estudio vs. el 51% de los que presentaban AS; en el grupo de olanzapina, los porcentajes respectivos fueron del 71% y 77%.

### Discusión

Los pacientes con un primer episodio de psicosis asociada con esquizofrenia también suelen abusar de sustancias, especialmente de marihuana y alcohol. Los pacientes con antecedente de AM tuvieron psicosis a edad más temprana, lo que sugiere que la marihuana puede ser un factor que precipite la sintomatología psicótica. La duración de la psicosis no tratada fue mayor en pacientes con AS, el cual puede hacer dificultoso el diagnóstico de esquizofrenia y retardar el tratamiento. Al inicio, señalan los expertos, los pacientes que presentaban AS al parecer tenían más síntomas positivos y menos negativos respecto de lo que no abusaban de sustancias. Es improbable que la diferencia en el perfil de síntomas haya sido causada directamente por el abuso de sustancias, dado que la mayoría de las personas incluidas en la evaluación no eran adictas, sino que sólo tenían el antecedente de abuso o dependencia de sustancias. La tendencia observada señala que las personas que presentaban antecedente de consumo de sustancias respondieron en menor medida al tratamiento; posiblemente debido a esto muestran menor adhesión. Los pacientes con AA tratados con olanzapina tendrían menores probabilidades de responder, lo cual debe ser mejor investigado. La información de este estudio sugiere que la capacidad de tratamiento de pacientes con un primer episodio de psicosis y antecedente de AS con medicación antipsicótica no es muy buena, y que el antecedente de AS se asocia con mal pronóstico. El consumo de marihuana, concluyen los autores, es frecuente en este grupo de pacientes, y podría ser el disparador de la psicosis en personas vulnerables.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál es la sustancia más asociada con abuso en pacientes con primer episodio de psicosis asociada con esquizofrenia?

**A. Marihuana.**

**B. Cocaína.**

**C. Alcohol.**

**D. Alucinógenos.**

**Respuesta Correcta**

## ● TERAPIA COMBINADA PARA LA FASE DE MANTENIMIENTO EN EL TRASTORNO BIPOLAR

EE.UU.

La terapia combinada de litio o valproato más olanzapina logra remisiones sintomáticas, aunque no sindrómicas, para éste tipo de trastorno.

**British Journal of Psychiatry** 184(4): 337-345, Abr 2004

*Autores:*

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Lilly Research Laboratories, Indianápolis; Harvard Medical School/McLean Hospital, Belmont; Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburg, EE.UU.

*Título original:*

[Relapse Prevention in Bipolar I Disorder: 18-Month Comparison of Olanzapine plus Mood Stabiliser v. Mood Stabiliser Alone]

*Título en castellano:*

Prevención de Recidiva en el Trastorno Bipolar I: Comparación durante 18 Meses de Olanzapina más Estabilizador del Estado de Animo vs. Estabilizador del Estado de Animo Solo

### Introducción

No se ha podido demostrar eficacia a largo plazo con la mayoría de los tratamientos disponibles para el trastorno bipolar. Generalmente se recurre a la combinación de litio y otro agente psicotrópico, como por ejemplo un antipsicótico. Los antipsicóticos atípicos tendrían la ventaja de evitar los efectos secundarios de los típicos, pero aún se han hecho pocos estudios controlados al respecto. En este artículo se informa el resultado de un estudio de prevención de recidiva, a doble ciego, de 18 meses de duración, en pacientes con trastorno bipolar que lograron la remisión con un tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato. Además se compara la terapia de mantenimiento continuando con el tratamiento combinado vs. monoterapia.

### Métodos

Participaron personas que habían logrado la remisión sindrómica de un episodio de manía o mixto, luego de recibir tratamiento con olanzapina más litio o valproato durante un estudio a doble ciego de 6 semanas que comparaba la terapia combinada con la monoterapia con litio o valproato. Todos los pacientes tenían el diagnóstico de trastorno bipolar I, episodio maníaco o mixto, con características psicóticas o sin ellas. Luego de lograda la remisión, los pacientes del grupo de tratamiento combinado fueron aleatoriamente reasignados a recibir tratamiento con olanzapina más litio o valproato (A) o a monoterapia con litio o valproato (B), como parte de la fase de prevención de recidivas, durante 18 meses. Se continuaba con el mismo estabilizador del estado de ánimo que habían recibido en la fase aguda, en forma abierta. Se evaluó la presencia de recidivas sindrómicas (criterio DSM-IV) o sintomáticas (puntaje de escala de manía en jóvenes [YMRS] y de escala de 21 puntos de depresión de Hamilton [HRSD-21]). En cada visita se controlaron los niveles séricos de litio y valproato, y se evaluaron los efectos colaterales extrapiramidales.

### Resultados

De los pacientes evaluados al finalizar la fase aguda, 99 que habían sido tratados con terapia combinada lograron la remisión sindrómica del trastorno bipolar, y fueron aleatoriamente reasignados a continuar con el mismo tratamiento combinado (olanzapina más litio o valproato) o a discontinuar la olanzapina y recibir placebo más litio o valproato. El porcentaje de pacientes que completó los 18 meses de seguimiento fue casi tres veces mayor en el grupo de tratamiento combinado que en el de monoterapia. El tiempo hasta la discontinuación fue significativamente diferente entre los grupos, con un seguimiento promedio de 111 días en el caso del tratamiento combinado y de 82 para la monoterapia. Al inicio de la fase de prevención de recidivas las 99 personas incluidas estaban en remisión sindrómica del trastorno bipolar. El tiempo hasta la recidiva

de un episodio sindrómico afectivo y la tasa de recidiva no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento. En cambio, el tiempo hasta la recidiva sintomática fue significativamente mayor en el grupo de terapia combinada, comparado con el de monoterapia, con tiempos promedio de 163 y 42 días, respectivamente. No hubo diferencias significativas en las tasas de recidiva sintomática. El tiempo hasta la recidiva sintomática, así como la tasa de recidiva sintomática, tanto de la manía sola como de la depresión sola, fue mejor en el grupo de tratamiento combinado que en el de monoterapia, pero las diferencias no fueron significativas. Al estratificar la información respecto del tiempo hasta la recidiva de la manía o de la depresión sintomática, se vieron diferencias en la respuesta al tratamiento entre pacientes estratificados por género o raza: las mujeres que recibieron terapia combinada tuvieron tiempos hasta la recidiva sintomática de manía o de depresión significativamente más largos que las que recibieron monoterapia. En el caso de los hombres no se observó tal diferencia en el tratamiento. De igual modo, al estratificar al grupo por origen racial se vieron diferencias en la respuesta al tratamiento, mostrando las personas de raza blanca tiempos significativamente más prolongados hasta la recidiva con el tratamiento combinado que con monoterapia, mientras que las personas de otras razas no mostraron tal diferencia. No se vieron diferencias intergrupo en los eventos adversos asociados al tratamiento, con excepción del insomnio, que ocurrió en más de un cuarto de las personas del grupo de monoterapia en comparación con sólo un 4% en el de tratamiento combinado, y ganancia de peso, que fue más frecuente en este último grupo. Al controlar los efectos colaterales extrapiramidales, no se vieron diferencias entre los grupos.

### Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que, en pacientes que lograron la remisión tras un episodio de manía o mixto, luego del tratamiento con un antipsicótico atípico sumado a la terapia previa con litio o valproato, la continuación del tratamiento combinado redujo la tasa de recidiva de episodios bipolares sintomáticos, en comparación con pacientes que dejaron de tomar la olanzapina y continuaron con la monoterapia con litio o valproato. La diferencia observada, basada en criterios sintomáticos o sindrómicos, puede relacionarse con la definición más conservadora de remisión sintomática usada en este estudio. Es posible que esta definición más conservadora haya incluido a más pacientes sintomáticamente estables. En estos pacientes, la terapia combinada fue significativamente más efectiva que la monoterapia, con un tiempo promedio hasta la recidiva incrementado de 42 días a alrededor de 5 meses. Los investigadores subestimaron la importancia de la evaluación de los síntomas maníacos y depresivos subsindrómicos, que constituyen la expresión más común del trastorno bipolar I a largo plazo. Algo interesante que surgió de este estudio, dicen los autores, fue el hecho de que las mujeres tenían más posibilidades de recidiva precoz con la monoterapia que con el tratamiento combinado. Tanto el litio como el valproato y la terapia combinada fueron en general bien tolerados. Se vio ganancia de peso en el grupo que recibió olanzapina. Los efectos secundarios extrapiramidales fueron mínimos en ambos grupos de tratamiento. Una de las limitaciones de este trabajo es que no tuvo el poder estadístico suficiente, lo que pudo haber evitado que las variables de resultado primario sean estadísticamente significativas. En segundo lugar, las características clínicas de la muestra pueden no ser representativas de la población general de pacientes tratados en establecimientos clínicos, ya que había mayor proporción de personas en las que el trastorno bipolar tuvo un curso rápidamente cíclico en el año previo, y que pueden haber sido refractarias al litio, contribuyendo a la pobre respuesta a la monoterapia. Otra limitación es que si bien las concentraciones plasmáticas de litio y valproato se mantuvieron dentro de los límites establecidos, los niveles de valproato estuvieron siempre cercanos al límite inferior. La muestra del estudio fue pequeña, lo que pudo haber impedido la detección de respuestas diferenciales al tratamiento. Finalmente, no se incluyó un grupo de monoterapia con olanzapina, por lo que no es posible hacer una evaluación de efectos sinérgicos entre olanzapina más litio o valproato.