

Artículos distinguidos

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

2 - Evidencia de Hiperactividad Basal Hipofisaria-Suprarrenal en el Primer Episodio en Pacientes con Esquizofrenia sin Tratamiento

Ryan MC, Sharifi N, Condren R, Thakore JH

Psychobiology Research Group, School of Neurology, Neurobiology and Psychiatry, Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne, Reino Unido

[Evidence of Basal Pituitary-Adrenal Overactivity in First Episode, Drug Naïve Patients with Schizophrenia]

Psychoneuroendocrinology 29(8):1065-1070, Sep 2004

El primer episodio en pacientes sin tratamiento con esquizofrenia muestra evidencia de hiperactividad basal del eje hipofisario-suprarrenal.

Introducción

La disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) se informa menos frecuentemente en los pacientes con esquizofrenia que en los individuos con depresión. Las respuestas de la adrenocorticotrofina (ACTH) inducidas por la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y las del cortisol son todavía indistinguibles de las de los controles, y el tratamiento previo con dexametasona (DM) produce en los pacientes exagerada respuesta hipofisaria-suprarrenal inducida por la CRH. Por otra parte, los fracasos para suprimir los niveles plasmáticos de cortisol en respuesta a la DM oral observados en los pacientes con esquizofrenia, se cree que no son un hallazgo constante.

En la esquizofrenia, las discrepancias en la actividad del eje HHS descritas hasta el presente pueden ser debidas en parte a los distintos problemas metodológicos. Uno de ellos es la inclusión de pacientes que estaban medicados, ya que los efectos de la medicación neuroléptica sobre el eje HHS durante un período prolongado de tiempo son inciertos. Otro hecho lo constituye el procedimiento de muestreo que haya sido utilizado; por ejemplo, la mayoría de los estudios descritos examinaron muestras únicas para determinar la actividad del eje HHS, si bien no está aclarado si tales procedimientos pueden representar una estimación segura de la actividad promedio durante las 24 horas. De todas maneras, las determinaciones promedio o integradas del cortisol plasmático entre las 13 y las 16 horas, pueden ser empleadas para detectar el hiper cortisolismo.

Material y métodos

Se incluyeron en este estudio transversal 12 individuos de raza blanca, 7 hombres y 5 mujeres, con edad promedio de 33.6 años que cumplieran con los criterios diagnósticos para esquizofrenia. Todos los pacientes estaban hospitalizados, presentaban su primer episodio de enfermedad, no habían recibido tratamiento y no presentaban comorbilidades. Se les efectuó examen físico, análisis de orina para la detección de drogas y de sangre de rutina, cuyos resultados se encontraron dentro de los valores normales.

El grupo normal de control consistió en 12 individuos blancos con la misma edad, físicamente sanos y sin antecedentes personales o familiares de enfermedades físicas o psiquiátricas.

Todos los individuos fueron analizados luego de recibir el desayuno a las 9 de la mañana y las muestras de sangre se

extrajeron de la vena antecubital con intervalos de 20 minutos, entre las 13 y las 16. Las muestras fueron analizadas a ciego y los niveles plasmáticos de cortisol se determinaron mediante técnicas comercialmente disponibles de fluoroinmunoensayo. La ACTH se evaluó por medio de una prueba inmunoradiométrica cuantitativa y las muestras para la arginina vasopresina (AVP) se analizaron mediante una prueba sensible de radioinmunoensayo.

De acuerdo con la necesidad se aplicaron la prueba *t* de Student de 2 colas y los análisis de correlación de Pearson. Los resultados se expresaron como los valores de la media con sus desviaciones estándar.

Resultados

Los pacientes y los controles fueron compatibilizados con respecto a su edad (34.8 años *versus* 35.8 años, respectivamente). A las 13 horas (momento basal) no difirieron en los valores de cortisol (325.8 nmol/l *versus* 272 nmol/l, respectivamente) ni de AVP (1.3 pmol/l *versus* 1.5 pmol/l, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia presentaban valores más elevados de ACTH en comparación con los controles a las 13 horas (41.3 pg/ml *versus* 12.4 pg/ml, respectivamente).

Los pacientes con esquizofrenia, en comparación con los individuos de control, tuvieron mayores valores medios del área bajo la curva para la ACTH (26.3 nmol/l *versus* 13.9 nmol/l, respectivamente) y para el cortisol (279.4 nmol/l *versus* 213.1 nmol/l, respectivamente). Los pacientes con esquizofrenia, al compararlos con los controles, presentaban menores valores medios del área bajo la curva para la AVP (0.87 pmol/l *versus* 1.42 pmol/l, respectivamente). Se observó correlación positiva entre los niveles basales plasmáticos de cortisol y la AVP ($r = 0.66$, $p < 0.02$), y entre el área bajo la curva de la AVP y del cortisol ($r = 0.68$, $p < 0.05$). No se observó correlación significativa entre los valores de cortisol, ACTH, AVP, gravedad de la enfermedad de acuerdo con las escalas de evaluación ni con la edad.

Discusión

En relación con el eje HHS, Halbreich y col. habían ya demostrado que la "ventana" de muestreo entre las 13 y las 16 horas, se correlacionaba adecuadamente con la actividad a lo largo de las 24 horas. Debido a que se encontró que los pacientes sin tratamiento, durante su primer episodio de esquizofrenia segregan niveles más elevados de ACTH y de cortisol en ese período de tiempo, resulta razonable asumir que eso también ocurre en un ciclo de 24 horas, señalan los autores. Estos hallazgos concuerdan con algunos de los que informa la literatura, pero no con todos, y esas discrepancias pueden ser en parte explicadas debido al empleo de tiempos de muestreo y frecuencias más cortos. Van Cauter y col. tomaron muestreos de 24 horas y no encontraron evidencia de hiperactividad hipofisaria-suprarrenal, si bien incluyeron pacientes que habían recibido previamente medicación psicotrópica y habían sido sometidos a un período de lavado farmacológico relativamente corto de 3 semanas.

Por lo tanto, la medicación podría explicar la concordancia con sólo algunos informes previos. Kraus y col. demostraron que la eliminación de los antipsicóticos no producía supresión del cortisol en respuesta a la dexametasona, lo que indica que esta medicación podría actuar normalizando la actividad del eje HHS. Surge evidencia experimental en apoyo de los efectos antiestrés de los neurolepticos, proveniente del extraño hallazgo de que la clorpromazina y la sulpirida (si bien no el haloperidol) y ciertos

antidepresivos, regulan la transcripción del gen mediador del receptor de los glucocorticoides, de manera dependiente del tiempo y de la concentración. Debido a que el presente estudio incluyó pacientes en su primer episodio, en los individuos con esquizofrenia sin tratamiento este hecho es irrelevante y, por lo tanto, no puede ser la causa del hallazgo de un eje hipofisario-suprarrenal hiperactivo.

Contrariamente a la hiperkortisolemia y los elevados niveles de ACTH, también se demostró en este ensayo que los valores plasmáticos de la AVP durante el mismo período de tiempo están disminuidos, esto es coincidente con lo encontrado en dos estudios previos. Debido a que los niveles plasmáticos de la AVP reflejan un equilibrio entre factores estimulantes como la hipovolemia y la hipotensión y factores inhibitorios como los elevados valores de cortisol plasmático, la explicación más probable para los reducidos niveles de la AVP en plasma en estos pacientes es la retroalimentación negativa inducida por la hiperkortisolemia, mediada por la expresión disminuida del gen de la AVP. Alternativamente, los niveles periféricos plasmáticos de la AVP, tal como fueron determinados en el presente estudio, pueden reflejar adecuadamente la elevación de la mediana de la AVP, que se sabe que está estrechamente relacionada con la secreción de ACTH y que en realidad puede ser mayor a la informada.

De todas maneras, los autores encontraron mayores niveles plasmáticos de ACTH en todos los momentos estudiados y correlación positiva entre el área bajo la curva de la AVP y del cortisol, lo que podría indicar que el eje hipofisario-suprarrenal fue más sensible a la estimulación de la vasopresina en los pacientes de este estudio con esquizofrenia, un hallazgo que parece estar relacionado con la posibilidad de que la vasopresina se encuentre bajo estrecha retroalimentación negativa mediada por los glucocorticoides. Mientras resulta claro que la transcripción de la AVP es sumamente sensible a la inhibición glucocorticoidea, la naturaleza e intensidad de los factores estresantes y los niveles resultantes de glucocorticoides pueden sobrepasar esa inhibición, permitiendo a la AVP llevar a cabo su papel fisiológico como cosecretagogo de la CRH, estimulando la liberación de adrenocorticotrofina y, posteriormente, de cortisol.

En conclusión, comentan los autores, los resultados del presente estudio proporcionan evidencia de que los pacientes durante su primer episodio de esquizofrenia y sin tratamiento presentan hiperactividad basal hipofisaria-suprarrenal durante las 24 horas, lo que podría ser una consecuencia de la sensibilidad vasopresinérgica corticotrópica aumentada.

3 - Alexitimia, Amplificación Somatosensorial y Dependencia de Medicamentos en Pacientes con Dolor Crónico

Ak I, Sayar K y Yontem T

Department of Pshychiatry, Karadeniz Technical University School of Medicine, Farabi Hospital, Trabzon, Turquía

[*Alexithymia, Somatosensory Amplification and Counter-Dependency in Patients with Chronic Pain*]

Pain Clinic 16(1):43-51, 2004

Los pacientes con dolor crónico presentan alexitimia en mayor medida y amplifican más sus sensaciones somáticas que las personas sanas.

Introducción

La investigación relacionada con las características psicológicas de los pacientes que padecen dolor benigno crónico es abundante. La mayor parte de los estudios están centralizados en la relación entre la depresión y este tipo de dolor e investigan una posible relación causal entre estas dos entidades. Recientemente se aplicó el concepto de amplificación somatosensorial a la población de pacientes con dolor crónico para explicar el modo en que la inadaptación de la cognición puede provocar aumento de la percepción del dolor. La amplificación somatosensorial se refiere a la tendencia a percibir sensaciones somáticas y orgánicas como intensas, dolorosas y molestas. Esto implica un estado de "mayor vigilancia corporal", con predisposición a concentrarse en las sensaciones corporales débiles e infrecuentes. Es decir, una tendencia a evaluar estas debilidades como patológicas y sintomáticas de enfermedad, en lugar de apreciarlas como sensaciones normales.

La alexitimia constituye un rasgo de la personalidad caracterizado por la dificultad para identificar y comunicar sentimientos y por incapacidad para expresar pensamientos y sentimientos. Los individuos alexitímicos tienden a interpretar sus emociones como síntomas de enfermedad física; incapaces de identificar los afectos como señales de eventos psíquicos internos, concentran y amplifican estos eventos en forma de sensaciones somáticas, las cuales son experimentadas como expresiones corporales estresantes o síntomas de enfermedad.

La alexitimia, la amplificación somatosensorial y la dependencia de medicamentos fueron estudiadas recientemente en pacientes con dolor crónico, con resultados dispares. Los autores decidieron investigar si existen diferencias entre las personas sanas y las que padecen estos tipos de dolores en relación con estos conceptos.

Método

Treinta pacientes consecutivos con dolor crónico, los cuales eran atendidos ambulatoriamente en el *Karadeniz Technical Medical School Hospital*, en el nordeste de Turquía, entre enero y marzo de 2002, fueron incluidos en el estudio. Todos los participantes sufrían diariamente dolores lumbares, en las extremidades o cefaleas durante al menos los últimos 6 meses. El grupo control quedó formado por 30 voluntarios sanos. En ambos grupos de estudio participaron 25 mujeres y 5 hombres, con una media de edad de 40.6 ± 11.4 años en el grupo con dolor crónico y de 40.2 ± 14.4 en el de los controles sanos ($p > 0.05$). No se hallaron diferencias entre los niveles de educación o el estado civil de los participantes. Entre los que padecían dolor crónico, la duración media de la afección fue de 8.1 ± 7.1 meses. Seis pacientes sufrían cefaleas; 14, lumbalgia, y 10, dolor en las extremidades. Para que los pacientes valoraran por sí mismos la intensidad del dolor se utilizó la escala analógica visual de 10 cm, cuyos extremos representan la ausencia de dolor o el peor dolor posible.



Información adicional en www.siiicsalud.com:
dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

La escala de alexitimia de 20 puntos de Toronto (TAS [*Toronto Alexithymia Scale*]) está compuesta por 20 ítem; para su aplicación, se les pide a los participantes que juzguen en una graduación de 5 puntos su acuerdo o desacuerdo con cada una de las afirmaciones propuestas. Los resultados se expresan en puntajes globales y también en tres subescalas que miden la dificultad para la identificación de sentimientos y la distinción de éstos respecto de las sensaciones corporales de emoción y la dificultad para expresar sentimientos. La Escala de Amplificación Somatosensorial (SSAS [*Somatosensory Amplification Scale*]) consiste en un cuestionario de 10 puntos por el cual se evalúa la tendencia a experimentar dolor corporal y sensación orgánica intensa, dolorosa y molesta. La Escala de Dependencia de los Medicamentos (CDS [*Counterdependency Scale*]) consta de 5 ítem desarrollados por Gregory y Berry tras haber observado clínicamente que un subgrupo grande de pacientes con dolor crónico no siguen los patrones de dependencia, depresión y necesidad mencionados con frecuencia en la bibliografía.

Resultados

No se observaron diferencias significativas entre edad, sexo, estado civil y nivel socioeconómico entre los dos grupos. Dieciséis pacientes (53%) del grupo con dolor crónico y 3 del grupo de control describieron antecedentes psiquiátricos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($\chi^2 = 13.0, p < 0.001$).

Los pacientes con dolor crónico tuvieron puntajes más elevados en la escala TAS-20, en particular sobre la dificultad para la identificación de sentimientos y en la SSAS. No se hallaron diferencias en la incapacidad para expresar sentimientos ni en la orientación externa del pensamiento. Tampoco se hallaron diferencias en la CDS. Los casos de dolor crónico fueron subdivididos según se observaron o no antecedentes psiquiátricos; los que presentaron estos antecedentes tuvieron puntajes más elevados en las mediciones de TAS, en la subescala de identificación de sentimientos y en la SSAS; no hubo diferencias en la CDS. Estos pacientes no presentaron diferencias en lo que se refiere a la localización, duración y gravedad del dolor y nivel socioeconómico en comparación con los que no los tuvieron; no obstante, la media de edad del primero de estos subgrupos fue significativamente mayor (45.1 ± 6.4 versus $38.0 \pm 9.7, p = 0.02$).

En resumen, se observó que los pacientes con dolor crónico amplifican sus sensaciones somáticas más que los voluntarios sanos y que tienen más dificultades en la identificación de los sentimientos y distinción de éstos respecto de las sensaciones corporales de emoción. Los sujetos con dolor crónico y antecedentes psiquiátricos también amplificaron sus sensaciones somáticas. La medición de la dependencia de los medicamentos no tuvo capacidad para establecer diferencias entre los pacientes con dolor crónico y los controles sanos.

Discusión

En la presente muestra la alexitimia fue significativamente mayor en los pacientes con dolor crónico respecto de los controles sanos. Los pacientes con dolor tuvieron mayores dificultades para la identificación de los sentimientos y en la distinción de las sensaciones corporales de emoción. Se observó que 10 de 30 pacientes (33%) de la muestra tuvieron puntajes elevados en la escala TAS-20; este número fue similar al informado en una investigación previa realizada con pacientes con dolor muscular. Se cree que la alexitimia impide la regulación satisfactoria de las emociones, particularmente de los sentimientos negativos, lo que provoca una hiperexcitación simpática crónica, amplificación somatosensorial y manifestación de síntomas físicos.

Un hallazgo interesante de este estudio, señalan los autores, refiere que sólo la dificultad en la identificación en la subescala de sentimientos de la TAS-20 contribuyó a la diferencia en la medición de la alexitimia. Las dificultades en la capacidad para identificar y diferenciar emociones y experiencias somáticas son las características centrales del constructo alexitímico. Debido a

que los pacientes con dolor crónico y con antecedentes psiquiátricos tuvieron puntajes más elevados, los autores sugieren que el distrés psicológico puede mediar la relación entre la alexitimia y el dolor crónico.

Además, este estudio revela que –al menos en la muestra estudiada– los pacientes experimentan sus sensaciones corporales como intensas, dolorosas y perturbadoras. Aunque debido a su naturaleza transversal resulta difícil establecer un vínculo causal a partir de estos datos, se podría pensar que los individuos que presentan tendencia a seleccionar y a centralizarse sobre sensaciones relativamente débiles o infrecuentes y aquellos que presentan mayor capacidad para detectar sensaciones somáticas y orgánicas como anormales son más propensos al dolor crónico.

Los pacientes evaluados no presentaron diferencias respecto de los controles sanos en el puntaje de dependencia de la medicación. Este hallazgo fue diferente a lo que se observó en estudios previos, por lo que no puede ser considerado un marcador psicológico en esta población turca de pacientes con dolor crónico; sus causas podrían radicar en diferencias culturales, dado que la dependencia puede no tener lugar dentro del contexto de ciertas culturas.

Este estudio, señalan los expertos, presenta varias limitaciones. En primer lugar, la muestra es muy reducida como para permitir conclusiones definitivas. En segundo término, los pacientes con dolor crónico comprenden una población heterogénea, lo que puede explicar la discrepancia entre los estudios realizados con anterioridad. Además, los sujetos no fueron evaluados con una escala de depresión o ansiedad; de modo que no resulta posible establecer una asociación entre esas entidades y las mediciones realizadas en esta investigación. La alexitimia y la amplificación somatosensorial pueden estar influidas por los niveles de depresión, ansiedad o distrés psicológico; esto constituye una limitación metodológica del estudio. Aunque la escala de amplificación somatosensorial y la de dependencia de medicamentos fueron fidedignas en la población estudiada es necesario convalidarlas en estudios con población turca.

4 - Alteración del Control Inhibitorio del Sistema Hipotalámico Hipofisario Suprarrenal en la Epilepsia

Zobel A, Wellmer J, Schulze-Rauschenbach S y colaboradores

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Alemania

[*Impairment of Inhibitory Control of the Hypothalamic Pituitary Adrenocortical System in Epilepsy*]

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
254(5):303-311, Oct 2004

Los pacientes con epilepsia carecen del control inhibitorio del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal.

Introducción

Las alteraciones en el sistema de regulación del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HHS) son elementos constitucionales de la depresión. Los niveles circulantes de cortisol y de hormona corticotrópica hipofisaria (ACTH) están elevados debido a un sistema de retroalimentación inhibitorio deficiente. Se ha propuesto que el hiper cortisolismo resultante es responsable de la reducción del crecimiento y la plasticidad neuronal, con disminución de volúmenes en el hipocampo y deficiencias cognitivas como posibles consecuencias. Similares

anomalías endocrinas podrían producirse en la epilepsia.

Los autores investigaron si la epilepsia está asociada con la reducción de la retroalimentación inhibitoria en el control del eje HHS, incluso en ausencia de depresión, y si la hiperactividad del eje HHS también pueden observarse en ausencia de fármacos anticonvulsivos que inducen la degradación de la dexametasona.

Métodos

La muestra de estudio comprendió 67 sujetos con epilepsia. Diez pacientes fueron tratados con monoterapia (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, primidona). El resto recibió una combinación de dos a cuatro antiepilépticos (además de las anteriores, oxcarbazepina, fenobarbital, valproato, levetiracetam, topiramato, gabapentina, tiagabina y vigabatrina). En el grupo con epilepsia del lóbulo temporal, 8 sujetos recibieron además benzodiazepinas. En total, 57 pacientes fueron tratados con agentes que inducen las enzimas hepáticas (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, oxcarbazepina, primidona) mientras que 27 sujetos recibieron fármacos que ejercen su acción antiepiléptica mediante mecanismos gabaérgicos. Cuarenta personas fueron tratadas con drogas que bloquean los canales de iones neuronales y ejercen acción antagonista en el subtipo n-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor de glutamato.

En el estudio se incluyeron 16 personas con depresión y sin epilepsia para probar la validez interna de la prueba Dex (dexametasona)/CRH (hormona liberadora de corticotropina) y para comparar de forma exploratoria el nivel de hipersecreción entre los sujetos con epilepsia y pacientes con depresión. La prueba Dex/CRH es en la actualidad la herramienta más sensible para explorar el mecanismo de retroalimentación inhibitorio, que combina la supresión por la dexametasona con la posterior estimulación con CRH. La hipersecreción de cortisol en respuesta a la dexametasona y a la CRH puede interpretarse como la reducción de la actividad de retroalimentación del eje HHS.

La inclusión del grupo control permitió probar si los pacientes con epilepsia presentan prueba Dex/CRH disfuncional y para probar la validez interna de la prueba en comparación con los pacientes con depresión. Todos los participantes fueron sometidos a la prueba Dex/CRH al ingreso. Después del pretratamiento con una dosis oral de 1.5 mg de dexametasona a las 23 horas se extrajeron muestras de sangre a las 15, a las 15.30, 15.45, 16 y 16.15 horas. Después de la primera extracción de sangre los participantes recibieron 100 µg de CRH humana. Las concentraciones de cortisol y de ACTH de la primera muestra reflejan los efectos supresores de la dexametasona administrada el día anterior, mientras que en el resto de las muestras se observan los efectos adicionales de la CRH.

Para demostrar la hipótesis de que existe una alteración en el eje HHS en la epilepsia, incluso en ausencia de sintomatología depresiva, los autores compararon el grupo de epilépticos con los controles. Posteriormente los sujetos con epilepsia fueron subdivididos de acuerdo con los fármacos recibidos (gabaérgicos, benzodiazepinas y con acción sobre las enzimas hepáticas). También exploraron el efecto de la localización del foco epiléptico en el lóbulo frontal. Para controlar la validez interna compararon las mediciones de cortisol con la información bibliográfica y compararon los pacientes deprimidos con los controles.

Resultados

Como se esperaba, la secreción de cortisol fue notablemente superior en los pacientes deprimidos respecto de los controles. La magnitud de la secreción de cortisol y ACTH fue similar a la de hallazgos en experiencias anteriores en los dos grupos. Asimismo, las elevaciones de los niveles de cortisol fueron mayores en los pacientes epilépticos en comparación con los controles. Por otra parte, el empleo de agentes gabaérgicos y benzodiazepinas no produjo diferencias importantes en los resultados. En contraste, el tratamiento con fármacos inductores de las enzimas hepáticas produjo un aumento importante de la respuesta esteroide y los sujetos tratados con estos agentes evidenciaron mayores concentraciones de cortisol (estas enzimas

aceleran la degradación de la dexametasona). Por último, la localización del foco epiléptico en el lóbulo temporal no tuvo efecto en los resultados de las pruebas.

Conclusión

Los hallazgos revelan una disregulación importante del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal en pacientes con epilepsia, independientemente de los fármacos administrados o de la presencia de síntomas de depresión. Las lesiones y los sustratos celulares en el sistema límbico, particularmente el hipocampo y la amígdala, contribuyen a la generación y propagación de convulsiones. Estos cambios también podrían tener efecto en las subestructuras que controlan el eje HHS localizadas en la misma región.

Las convulsiones aumentan la secreción de cortisol e inducen alteraciones en el control del eje HHS que son independientes de la localización del foco, mecanismo que también es importante en la depresión y que podría explicar la asociación entre depresión y epilepsia. Los autores consideran que es esencial determinar el momento de inicio de la falta de control inhibitorio del eje hipotálamo hipofisario suprarrenal para distinguir si la disregulación del eje es sólo una consecuencia de las convulsiones o si también caracteriza la vulnerabilidad para desarrollar epilepsia, como sucede en la depresión.

5 - Evaluación de la Calidad de Vida en Pacientes con Trastorno Bipolar Tratados con la Combinación de Olanzapina más Litio o Acido Valproico

Namjoshi MA, Risper R, Shi L y colaboradores

Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis; McLean Hospital, Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Quality of Life Assessment in Patients with Bipolar Disorder Treated with Olanzapine Added to Lithium or Valproic Acid]

Journal of Affective Disorders 81(3):223-229, Sep 2004

Los pacientes que reciben olanzapina como tratamiento adyuvante tienen mejorías más importantes en la calidad de vida y en los resultados clínicos que aquellos que se hallan bajo monoterapia para la estabilización de su estado de ánimo.

Introducción

El trastorno bipolar es una enfermedad mental crónica que se caracteriza por episodios múltiples de manía y depresión. Los síntomas de la enfermedad afectan el bienestar físico, emocional, social y funcional de los individuos y pueden tener un impacto significativo sobre su calidad de vida.

La olanzapina, un nuevo agente antipsicótico atípico, mostró ser efectiva en pacientes con manía aguda, y mejorar la calidad de vida de los pacientes tratados. Sin embargo, antes de la realización de este estudio, señalan los autores, era escaso el conocimiento acerca de los resultados clínicos y de la calidad de vida del tratamiento combinado con olanzapina más litio o valproato, por lo cual se diseñó un ensayo a doble ciego, aleatorizado y controlado cuyos objetivos específicos fueron determinar los cambios en los resultados clínicos de acuerdo con las escalas *Young Mania Rating Scale (Y-MRS)* y *Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)*; los cambios en la calidad de vida de acuerdo con lo evaluado según la entrevista *Lehman's Brief Quality of Life Interview (QLI)*, y la relación entre los cambios en dichos resultados y en la calidad de vida a lo largo de las seis

semanas que duró el protocolo de estudio.

Métodos

Se incluyeron 336 pacientes (la mayoría de ellos ambulatorios) con trastorno bipolar de tipo I y fueron aleatorizados para recibir 5 a 20 mg de olanzapina o placebo junto con el tratamiento estabilizador del estado de ánimo. La aleatorización fue de 2 a 1, de manera que aproximadamente 224 pacientes recibieron olanzapina, y 112, placebo.

Los cambios en los resultados clínicos fueron medidos en intervalos semanales de acuerdo con las escalas Y-MRS y HAM-D, mientras que los resultados humanísticos se evaluaron a través de la QLI al inicio y al final de las 6 semanas de tratamiento.

La medida primaria de eficacia en el estudio fue la escala Y-MRS, la cual está compuesta por 11 ítem, de los cuales siete se valoran en una escala de 0 a 4 puntos y los cuatro restantes, de 0 a 8 puntos. El puntaje total de esta escala varía entre 0 y 60. Un descenso en el puntaje total se corresponde con una mejoría en los resultados clínicos. Se utilizó como medición secundaria la escala HAM-D para analizar los cambios relacionados con la sintomatología depresiva del trastorno bipolar. Esta escala está formada por 21 ítem y, al igual que en el caso de la Y-MRS, un descenso en el puntaje total se relaciona con una mejoría en los resultados clínicos.

La entrevista QLI comprende 9 aspectos que miden el componente subjetivo de la calidad de vida y que se relacionan con la satisfacción que los pacientes experimentan con respecto a diferentes aspectos de su vida. Las escalas subjetivas comprenden 26 preguntas acerca de la satisfacción con las actividades diarias, la situación de vida, el contacto familiar, la situación económica, trabajo, salud, seguridad y satisfacción general. Estas preguntas se evalúan en una escala de Likert, a partir de 1 ("terrible") a 7 ("encantado").

Resultados

De los 224 pacientes que recibieron olanzapina más el tratamiento estabilizador del estado de ánimo, 161 (el 72%) completaron las 6 semanas del ensayo, al igual que 78 de los 112 participantes (el 70%) que fueron asignados a recibir placebo.

En ambos grupos la edad promedio fue 40.7 años. El 86% de los pacientes eran de raza blanca. Los dos grupos fueron significativamente diferentes en cuanto al sexo, ya que 45% de los casos asignados a olanzapina (72 de 161) fueron hombres, en comparación con 59% (46 de 78) de los que recibieron placebo. En 65% de los participantes que recibieron olanzapina (105 de 161) se empleó ácido valproico, al igual que en 60% de los que recibieron placebo (47 de 78).

No se observaron diferencias basales estadísticamente significativas en los puntajes Y-MRS, HAM-D o QLI entre los dos grupos. Al final de la sexta semana de terapéutica, el puntaje Y-MRS medio en el grupo que recibió olanzapina fue de 7.5, para un valor basal de 22.34; en los que recibieron placebo, este valor fue de 11.19 al final del ensayo, para un puntaje inicial de 22.41. La diferencia en el valor medio fue estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

El puntaje basal medio de la escala HAM-D fue de 14.75 y de 12.55 para los que recibieron olanzapina y placebo, respectivamente. Al final de las 6 semanas, el puntaje para los tratados con el antipsicótico atípico fue de 9.23, en comparación con 10.65 para los que recibieron placebo más el tratamiento estabilizador. Aquí también, el cambio medio entre los grupos fue estadísticamente significativo ($p < 0.01$).

Se notaron mejorías en relación con las características iniciales en todos los aspectos del QLI excepto en la "satisfacción con el trabajo" en los que recibieron olanzapina. En los asignados a placebo, solamente se hallaron mejorías en relación con la "satisfacción con la seguridad" y "satisfacción con el contacto familiar". Además, en la cohorte de pacientes asignados a placebo, se observaron descensos en los puntajes con respecto a los basales en las categorías "satisfacción con las actividades

diarias", "satisfacción con la situación de vida", "satisfacción con las finanzas", "satisfacción con la salud", "satisfacción con el trabajo" y "satisfacción con las relaciones sociales".

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la "satisfacción general", "satisfacción con las actividades diarias", "satisfacción con la situación de vida", "satisfacción con el contacto familiar" y "satisfacción con las relaciones sociales".

De los 161 participantes que recibieron olanzapina, en 104 casos se empleó ácido valproico y en los restantes 57 se utilizó litio como estabilizadores del estado de ánimo. Al realizar el análisis entre estos dos subgrupos no se hallaron diferencias significativas con respecto a los cambios medios iniciales en la escala Y-MRS, HAM-D y QLI.

Discusión

Durante las seis semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron olanzapina junto con los estabilizadores del estado de ánimo tuvieron mejorías más importantes en las escalas Y-MRS y HAM-D en comparación con los que recibieron placebo más ácido valproico o litio. Por ello, en este estudio, señalan los autores, resultó claro que la combinación de olanzapina más un estabilizador del estado de ánimo tuvo un impacto significativamente mayor en la mejoría de los síntomas de la manía y de la depresión en comparación con el tratamiento con litio o ácido valproico solos.

Las mejorías halladas se observaron en los puntajes de cinco de las nueve esferas subjetivas de la calidad de vida, como en las que reflejan la satisfacción con las actividades diarias, con el contacto familiar, con las relaciones sociales y con la situación de vida. El tratamiento combinado también mejoró la satisfacción en la interacción con los amigos y familiares, lo que permite comenzar a reintegrar a los pacientes a la sociedad. Los autores consideran importante señalar que aquellos casos que recibieron litio o ácido valproico como monoterapia presentaron descensos en seis de las nueve determinaciones subjetivas de la calidad de vida. Este estudio explica que aunque el tratamiento con litio o con ácido valproico mejora los síntomas clínicos hasta cierto punto, no tiene un impacto notorio sobre diferentes aspectos de la calidad de vida de los pacientes.

Los autores estiman que los resultados hallados tienen consecuencias importantes sobre la práctica clínica relacionada con el manejo del trastorno bipolar. En los Estados Unidos, el litio y el ácido valproico están actualmente indicados para los pacientes con manía bipolar. Sin embargo, los resultados aquí enunciados demuestran que el agregado de olanzapina, ya sea al tratamiento con litio o con ácido valproico, tiene mejorías mayores en cuanto a los resultados clínicos y la calidad de vida en comparación con la monoterapia. De esta manera, el tratamiento combinado debería ser, según su opinión, considerado como terapia de elección para los pacientes con trastorno bipolar.



6 - Terapia con Luz Brillante en el Trastorno Afectivo Estacional. ¿Es Suficiente?

Pjrek E, Winkler D, Stastny J y colaboradores

Dept. General Psychiatry, University Hospital for Psychiatry, Viena, Austria

[Bright Light Therapy in Seasonal Affective Disorder-Does it Suffice?]

European Neuropsychopharmacology 14(4):347-351, Ago 2004

La terapia con luz brillante no es suficiente y debe recurrirse al tratamiento farmacológico.

Introducción

El trastorno afectivo estacional (TAE) es una alteración del estado de ánimo que se caracteriza por episodios recurrentes de depresión mayor que se presentan con un patrón estacional. El tipo más común es la depresión invernal con el inicio de los síntomas en otoño e invierno y remisión completa de las manifestaciones durante la primavera y el verano. La enfermedad se estudia desde hace más de dos décadas y desde la propuesta de la terapia con luz brillante (TLB) se publicaron más de 700 artículos al respecto.

Aunque este tipo de tratamiento parece alentador, los trabajos incluyeron escaso número de enfermos y en la mayoría hubo dificultades para establecer un verdadero placebo. En cambio, existen relativamente pocas investigaciones sobre la eficacia de la medicación psicofarmacológica para el TAE, aunque los antidepresivos se consideran la terapia estándar para la depresión mayor. Se comunicaron varios casos y estudios abiertos con citalopram, bupropión, fluoxetina, mirtazapina y alprazolam, entre otros. No obstante, nuevamente, la búsqueda en la literatura científica revela falta sustancial de trabajos adecuadamente controlados y con problemas metodológicos sustanciales. Sólo existen dos trabajos controlados con placebo, uno de ellos efectuado con el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) sertralina y el otro con fluoxetina, y una última investigación con propranolol.

En virtud de los interrogantes que aún existen en términos de la eficacia de la TLB en pacientes con TAE, el objetivo del estudio actual es analizar críticamente la utilidad de esta forma de tratamiento en una amplia cohorte de pacientes.

Procedimientos experimentales

Se incluyeron 553 enfermos ambulatorios (426 mujeres y 127 hombres) con TAE de tipo invernal que consultaron al *Department of General Psychiatry* de la Universidad de Viena entre 1994 y 2003. Los pacientes se diagnosticaron según criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Los pacientes debían presentar un puntaje global estacional (PGE) de 10 o más medido con la versión alemana del *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire* (SPAQ). El PGE y la edad promedio de la muestra evaluada fueron de 15.7 y de 39.6 años, respectivamente. El 77.4% de los pacientes presentaban depresión unipolar; el 20.1% tenía trastorno afectivo bipolar tipo II y el 2.2%, trastorno bipolar afectivo tipo I. El 68.4% de los enfermos reunían criterios atípicos según el DSM-IV y el 13% tenía depresión melancólica.

A todos los pacientes con TAE se les ofreció TLB durante 1 mes (luz blanca a 10 000 lx en 60 a 80 cm). Los enfermos debían recibir el tratamiento cada día por la mañana durante al menos 30 a 45 minutos. Se registró la medicación que los enfermos recibieron adicionalmente.

Resultados

El 49% de los pacientes recibieron, además de la TLB, tratamiento farmacológico. El 35.4% recibió fármacos antidepresivos: el 24.4% fue tratado con ISRS; el 5.1%, antidepresivos tricíclicos; el 3.8%, antagonistas e inhibidores de

la recaptación de serotonina (SARI): trazodona y nefazodona; el 3.3% recibió serotoninérgicos y noradrenérgicos específicos (NaSSA): mirtazapina; el 3.1%, antidepresivos tetracíclicos; el 1.8% inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARI): reboxetina; el 1.4% recibió inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI): venlafaxina o milnaciprán, y el 1.3% fue tratado con un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa tipo A (RIMA): moclobemida. El 5.2% recibió litio o antiepilépticos como estabilizantes del estado de ánimo; el 9% estuvo medicado con sustancias ansiolíticas (en su mayoría benzodiazepinas); el 7.8% recibió fitofármacos; el 3.3% recibió neurólépticos típicos; el 0.7%, neurólépticos atípicos; el 0.2%, melatonina, y el 3.1%, otras medicaciones.

El 29.3% de los enfermos fueron tratados sólo con un compuesto psicofarmacológico; el 11.6% recibió tratamiento con dos fármacos; el 4.3% recibió simultáneamente tres drogas; el 2%, cuatro agentes y el 0.2%, cinco preparados.

No se registraron diferencias significativas en la medicación en términos de edad, número de episodios afectivos o subtipo clínico (antidepresivos, 34.4% en pacientes melancólicos; 34.7% en sujetos con depresión atípica). Los individuos con trastorno afectivo bipolar recibieron estabilizantes del estado de ánimo (litio o antiepilépticos) más frecuentemente (trastorno bipolar I: 41.7%; bipolar II: 8.1%) en comparación con los pacientes con depresión unipolar (3.6%).

Discusión

El estudio revela que la TLB no es suficiente en pacientes con TAE. Varios motivos pueden explicar por qué casi la mitad de los pacientes recibieron agentes psicotrópicos: es posible que un número sustancial de pacientes no respondan en absoluto a esta forma de tratamiento o que no presenten mejoría suficiente de los síntomas depresivos. Además, aunque la TLB por lo general se tolera bien, una pequeña minoría experimenta efectos adversos que exceden los beneficios. De hecho, requiere un tiempo considerablemente extenso de aplicación y es más eficaz cuando se la emplea por la mañana. Los pacientes que sufren depresión atípica con hipersomnia a menudo no pueden levantarse suficientemente temprano como para cumplir este objetivo. También es complicado trasladar el equipo de un lugar a otro cuando el enfermo debe viajar. Asimismo, no todos los pacientes están en condiciones económicas de adquirir el aparato y la mayoría de las compañías de salud no cubren los gastos del tratamiento.

La literatura sugiere que los enfermos con síntomas atípicos tienen mayor posibilidad de responder a la TLB que aquellos con el subtipo melancólico; por este motivo es razonable considerar de antemano un mayor uso de antidepresivos en pacientes con depresión melancólica. Sin embargo, los resultados no avalan esta teoría: el hallazgo melancólico no fue un parámetro predictivo del uso de tratamiento farmacológico antidepresivo. Aun así, la cantidad de enfermos que recibieron SARI o NaSSA (que tienen efecto sedante) fue casi el doble en el subgrupo de enfermos con melancolía (la mayoría de ellos, con insomnio) en comparación con sujetos con síntomas predominantemente atípicos (9.7% versus 5.3%); la diferencia, empero, no fue estadísticamente significativa. Tampoco se notaron diferencias sustanciales entre los subtipos clínicos en relación con el tratamiento con ISRS (subtipo melancólico: 25.7%; atípico: 26.4%) y otros antidepresivos.

Los ansiolíticos se prescribieron en alrededor de 9% de los enfermos, un porcentaje relativamente bajo si se tiene en cuenta que la ansiedad es un síntoma común en pacientes con TAE y que la TLB no alivia esta manifestación en los primeros días. Aproximadamente el 4% recibió tratamiento con neurólépticos, entre ellos pacientes con depresión psicótica, esquizofrenia simultánea o trastorno psicoafectivo.

El estudio puso de manifiesto que sólo unos pocos enfermos con trastorno afectivo bipolar aceptan la terapia prolongada. Además, y a diferencia de lo que proponen las recomendaciones vigentes, los enfermos que tuvieron varios episodios depresivos no reciben tratamiento de mantenimiento antidepresivo o

estabilizantes del estado de ánimo con mayor frecuencia que aquellos que sólo presentaron pocos episodios.

Los resultados del estudio indican que la TLB no es suficiente para todos los enfermos y que casi la mitad necesita tratamiento farmacológico por diversas razones. Sería útil comparar en investigaciones futuras la eficacia de los antidepresivos, la TLB y la terapia mixta. Además, es necesario establecer tratamientos más prolongados, que excedan una estación, para conocer con precisión la utilidad y la tolerancia óptimas, concluyen los especialistas.

7 - Perspectiva de los Antipsicóticos Atípicos: La Menor Incidencia de Efectos Adversos Significa Mayor Cumplimiento y Mejor Posibilidad de Desempeño

Citrome L y Volavka J

New York University School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

[The Promise of Atypical Antipsychotics: Fewer Side Effects Mean Enhanced Compliance and Improved Functioning]

Postgraduate Medicine 116(4):49-64, Oct 2004

Cinco nuevos antipsicóticos ofrecen la posibilidad de tratar a los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar con un perfil de seguridad mucho más favorable respecto de los antipsicóticos convencionales.

En los últimos años cinco nuevos antipsicóticos atípicos fueron introducidos en los EE.UU.: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol, catalogados en conjunto como fármacos de segunda generación por sus ventajas en comparación con los agentes tradicionales, entre ellos clorpromazina y haloperidol. Los nuevos agentes se asocian con menor frecuencia de síntomas extrapiramidales –como rigidez, temblor y acatisia–, con lo cual la adhesión de los pacientes al tratamiento aumenta sustancialmente; a su vez, producen discinesia tardía con mucha menor frecuencia. Observaciones recientes también refieren que tienen acción favorable sobre las alteraciones cognitivas y otros síntomas relativos al desempeño de los pacientes. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado la aplicación de estas drogas en la terapia de la manía bipolar, sumándola a la indicación para el tratamiento de la esquizofrenia. Paralelamente, se han introducido nuevas fórmulas (preparados líquidos, para aplicación intramuscular, o tabletas de disolución oral, entre otras) que facilitan el tratamiento de casos particulares. No obstante, los antipsicóticos de segunda generación se han asociado con incremento de peso y posibles efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa.

Clozapina: el primer antipsicótico de segunda generación

Introducido en los EE.UU. en 1989, este agente marcó un cambio profundo en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia que no respondían adecuadamente a los fármacos disponibles en ese momento. La clozapina induce pocos o ningún síntoma extrapiramidal, fenómeno que es característico de los agentes tradicionales, como el haloperidol. Sin embargo, debido al riesgo de agranulocitosis, a lo largo de todo el tratamiento con clozapina debe monitorearse semanalmente el recuento de glóbulos blancos durante los primeros 6 meses y luego cada 15 días. Aunque en la actualidad se la utiliza en pacientes que presentan antecedente de intento de suicidio no se la considera de primera línea debido al efecto adverso señalado y por otras manifestaciones secundarias asociadas;

entre ellas, sedación (39%), aumento de la secreción de saliva (31%), taquicardia (25%) y convulsiones (5%).

Antipsicóticos de segunda generación considerados de primera línea

Su ventaja principal consiste en que presentan menor tendencia a causar síntomas extrapiramidales. Por lo general, en las dosis habitualmente recomendadas, no ocasionan rigidez, temblor ni acatisia, comunes en el contexto del tratamiento con haloperidol. Los nuevos agentes parecen ser más eficaces, dado que no sólo reducen los síntomas positivos (delirios, alucinaciones) y negativos, sino que mejoran las alteraciones cognitivas, los problemas del estado de ánimo y, posiblemente, el comportamiento agresivo persistente.

La FDA aprobó el uso de estos fármacos inicialmente para el tratamiento de la esquizofrenia pero, en la actualidad, en su mayoría también están aprobados para tratar la manía bipolar como monoterapia (olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona) o como terapia combinada (olanzapina, risperidona y quetiapina) con litio o ácido valproico. Asimismo, la FDA aprobó el uso de olanzapina para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar y, combinada con fluoxetina, para tratar casos de episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.

Mecanismo de acción

Los nuevos agentes tienen afinidad por el sistema neurotransmisor serotoninérgico, además de actuar sobre los receptores D_2 de dopamina. Estas propiedades explicarían la baja incidencia de efectos extrapiramidales y la mejoría de la función cognitiva, acciones que no se observan con los fármacos convencionales. Sin embargo, se considera que varias vías dopaminérgicas están involucradas; es posible que el sistema dopaminérgico mesolímbico intervenga en los síntomas positivos de la esquizofrenia, en tanto que el sistema mesocortical participaría en la aparición de las manifestaciones negativas y en las alteraciones cognitivas. El antagonismo serotoninérgico revierte el antagonismo dopaminérgico en la vía nigroestriada, lo que origina reducción de los efectos adversos extrapiramidales. Existen varios otros componentes de neurotransmisión, como el sistema mediado por glutamato y subtipos de receptores de dopamina y serotonina. Si bien los antipsicóticos también tienen acciones antimuscarínica y antihistamínica y pueden ocasionar bloqueo adrenérgico α_1 y α_2 , se considera que éstas se relacionan con efectos adversos diferentes.

En los trabajos clínicos tradicionalmente se ha considerado que hay respuesta ante la reducción del 20% al 30% de los síntomas. Sin embargo, estos porcentajes sólo pueden reflejar una mejoría moderada; además, las escalas empleadas habitualmente no suelen contemplar la función cognitiva, un elemento esencial en la evolución de los pacientes.

Diferencias en eficacia

A partir de su superioridad respecto del placebo en estudios clínicos controlados, se estima que todos los antipsicóticos de primera línea tienen la misma eficacia para mejorar los síntomas esquizofrénicos. Sin embargo, en estas investigaciones suelen emplearse criterios muy estrictos de inclusión y exclusión, los cuales, por lo general, sólo abarcan a sujetos mayores de 18 años. Por ello, la experiencia clínica con un agente en otras poblaciones de pacientes –por ejemplo, aquellos con patología refractaria– puede ser muy distinta. Asimismo, las diferencias de eficacia pueden depender del parámetro de medición utilizado.

Los metaanálisis recientes ofrecen información conflictiva con respecto a las ventajas de los antipsicóticos de primera y segunda generación. En uno de ellos, el cual incluyó 52 estudios controlados, los fármacos de primera generación en dosis más bajas tuvieron la misma eficacia que los agentes más nuevos. Algunos aspectos metodológicos cuestionan la interpretación de los resultados. Aun así, señalan los expertos, los hallazgos coinciden con los de una investigación clínica que comparó olanzapina con haloperidol, en la cual la primera no fue superior al

haloperidol en términos de cumplimiento, síntomas, efectos adversos o calidad de vida, aunque la olanzapina fue beneficiosa en la reducción de la acatisia y en la mejoría de la alteración cognitiva.

Otro metaanálisis, que abarcó 142 trabajos, refirió que la eficacia de clozapina, risperidona y olanzapina es superior a la de los antipsicóticos de primera generación, y que no habría diferencias entre risperidona y olanzapina. En este metaanálisis, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol no fueron estadísticamente distintos en lo que se refiere a la eficacia cuando se los comparó con los agentes tradicionales; no obstante, son pocos los estudios realizados con estos agentes. No hubo indicios de que la dosis de haloperidol afectara los resultados. En la práctica es posible que los síntomas de un paciente respondan mejor a un tratamiento que a otro, es decir que la respuesta no es predecible. Por este motivo, todos los fármacos deben ser evaluados secuencialmente. Las diferencias interindividuales en la respuesta a la terapia son, sin duda, mayores que las discrepancias que se observan en los estudios clínicos controlados. Sin embargo, la información en su conjunto avala, como primera elección, el uso de risperidona u olanzapina, las cuales presentan probabilidad semejante de mejorar las alteraciones funcionales cognitivas.

Diferencias en los efectos adversos

Si bien todos los antipsicóticos de segunda generación se asocian con bajo riesgo de efectos extrapiramidales, no son idénticos entre sí. De hecho, la risperidona presenta mayor tendencia, la cual está relacionada con la dosis, a originar síntomas parkinsonianos. También han suscitado gran atención en los últimos años las manifestaciones secundarias endocrinas y metabólicas, las que incluyen, entre otros, el aumento de peso, diabetes e hiperprolactinemia; es cada vez más evidente que los pacientes con esquizofrenia constituyen un grupo de riesgo particular respecto de estas alteraciones.

El aumento de peso es más probable con olanzapina y quetiapina que con risperidona; por el contrario, es menor con ziprasidona y aripiprazol. Un estudio reciente reveló que el incremento de peso producido por la administración de olanzapina tiende a estabilizarse aproximadamente en la semana 40 de la terapia; alrededor de un tercio de los pacientes pierde peso. La dosis no parece ser un factor predictivo de las modificaciones del peso a largo plazo.

La aparición de diabetes tipo 2 parece más probable con el uso de olanzapina, quetiapina o risperidona. No obstante, ziprasidona y aripiprazol son agentes más nuevos, por lo que la información disponible es más limitada. Probablemente, ciertos factores no relacionados con el tratamiento –entre ellos, edad, historia familiar de diabetes, raza no blanca, obesidad y sedentarismo– sean elementos que contribuyan a la aparición de efectos metabólicos adversos. Asimismo, la esquizofrenia, como lo considera la *Canadian Diabetes Association*, es un factor de riesgo independiente. Durante el tratamiento con estos fármacos también se recomienda el control del nivel de lípidos.

La risperidona es la droga de este grupo que se asocia con mayor probabilidad de inducir hiperprolactinemia. El efecto puede tener consecuencias importantes a largo plazo sobre la funcionalidad sexual y la pérdida de la densidad mineral ósea. La introducción de ziprasidona motivó preocupación debido a la posibilidad de aparición de *torsades de pointes*, dado que el agente puede prolongar el intervalo QT; razón por la cual este fármaco no debe ser administrado a pacientes que presentan patología cardiovascular o desequilibrio de electrolitos, o a quienes reciben otras medicaciones que prolongan el QT. Cabe señalar que, desde la introducción en el mercado, a mediados de 2002, más de 150 000 pacientes recibieron tratamiento prolongado con esta droga, sin que se registrara ninguna manifestación adversa en este sentido.

Diferencias en la dosis

La dosis diaria de risperidona tiende a descender; ocurre lo contrario con la administración de olanzapina y quetiapina. Los

resultados de trabajos clínicos no siempre pueden extrapolarse a lo que ocurre en la práctica diaria; ciertas poblaciones particulares –niños o ancianos– pueden requerir una dosis inferior o un ascenso más gradual respecto de lo estipulado en el prospecto del producto.

Preparados más nuevos

La risperidona está disponible en fórmula líquida. Esta droga y la olanzapina también se comercializan en forma de tabletas de rápida disolución, opciones que pueden ser particularmente beneficiosas en niños, ancianos y pacientes que presentan escasa adhesión al tratamiento. La olanzapina se encuentra disponible en combinación con diversas dosis de fluoxetina; este preparado es adecuado para pacientes con trastorno bipolar y episodios depresivos, en quienes la administración de antidepresivos solos puede no ser eficaz.

La ziprasidona y olanzapina también están disponibles para inyección intramuscular de acción rápida, lo cual implica una notable ventaja, dado que ambas drogas están indicadas para el tratamiento de la agitación asociada con esquizofrenia o manía bipolar. La risperidona en forma de preparado intramuscular de acción prolongada ofrece particulares ventajas cuando se trata de tratamientos a largo plazo. Sin embargo, se requiere un período de transición de medicación oral de 3 semanas luego de la primera inyección.

Elección del antipsicótico óptimo

La eficacia y perfil de seguridad son los aspectos más importantes a tener en cuenta cuando se elige un antipsicótico. La respuesta a tratamientos previos constituye una guía; cuando este antecedente no existe suele resultar imposible predecir las diferencias entre individuos. La facilidad de uso es uno de los puntos más importantes para asegurar el cumplimiento de la terapia; por este motivo, la posibilidad de una única toma diaria en el caso de risperidona, olanzapina y aripiprazol constituye una ventaja. Otro punto importante es poder comenzar con la dosis terapéutica desde el primer día (posible en el caso de olanzapina y aripiprazol). La disponibilidad de diversas fórmulas es otro elemento a tener en cuenta en casos particulares.

Aunque se ha observado que olanzapina y quetiapina se asocian con incremento del peso, no todos los pacientes padecen este efecto adverso. Asimismo, la asociación entre diabetes tipo 2 y olanzapina, risperidona y quetiapina aún no ha sido esclarecida. En lo que se refiere a la dislipemia, ziprasidona y aripiprazol –aparentemente relacionados con menor incremento del peso– no parecen asociarse con una alteración del perfil de lípidos. Con respecto al análisis de costos, no sólo debe considerarse el gasto que involucra la adquisición de la medicación y de otros fármacos, sino también el riesgo de recidiva, la necesidad de internación y el control de los síntomas a largo plazo.

Conclusiones

Los antipsicóticos de segunda generación considerados de primera línea son ampliamente utilizados. Las indicaciones de uso aprobadas por la FDA incluyen esquizofrenia y manía bipolar. Las ventajas principales en comparación con los antipsicóticos tradicionales incluyen la menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales y la mayor posibilidad de mejoría de los síntomas negativos, de las alteraciones cognitivas y del estado de ánimo. Eficacia y tolerabilidad varían notablemente de un individuo a otro. La introducción de nuevas fórmulas ha beneficiado el tratamiento de ciertos pacientes en particular. Algunos problemas metabólicos requieren controles continuos; por el momento, el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 que presenta cada agente no es cuantificable.

8 - Aspectos Neuroendocrinos del Síndrome de Fatiga Crónica

Papanicolaou D, Amsterdam J, Levine S y colaboradores

Department of Medicine/Endocrinology, Emory University, Atlanta, EE.UU.

[Neuroendocrine Aspects of Chronic Fatigue Syndrome]

Neuroimmunomodulation 11(2):65-74, Feb 2004

Las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal pueden participar en la fisiopatología del síndrome de fatiga crónica.

El síndrome de fatiga crónica (SFC), también conocido como síndrome de disfunción inmunológica (CFIDS) afecta a individuos de todas las edades, razas y grupos socioeconómicos.

Este trabajo resume el consenso del panel de expertos que participaron en el simposio patrocinado por la *CFIDS Association of America* y los *US Centers for Disease Control and Prevention*, realizado en marzo de 2001 con el propósito de dilucidar los posibles factores etiológicos y patogénicos en el SFC.

1a. Evidencia de alteración del eje HHS en el SFC

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y del sistema nervioso simpático son los principales elementos de la respuesta al estrés. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) y, en menor medida, la vasopresina son liberadas por el núcleo paraventricular del hipotálamo y estimulan a la hipófisis anterior a liberar ACTH que, en definitiva, estimula la síntesis de cortisol por las glándulas adrenales.

La mayoría de las investigaciones en este contexto mostraron descenso del nivel basal de cortisol en pacientes con SFC pero la evidencia no es unánime. La naturaleza de la patología (en remisión y recidiva), las definiciones empleadas, la duración de la enfermedad, la fase del ciclo menstrual, la presencia de otros trastornos y las alteraciones en el sueño, entre otros factores, podrían explicar en parte la diversidad de resultados en los distintos estudios.

1b. Anormalidades en el eje HHS

Fatiga, estado de ánimo depresivo, alteraciones del sueño, náuseas, mialgias, artalgias, anomalías cognitivas y debilidad muscular son manifestaciones presentes en el SFC así como en sujetos con aumento o descenso del nivel de cortisol en sangre. Recientemente se identificaron mutaciones en el gen de globulinas de unión al cortisol en familias con elevada prevalencia de enfermedades similares al SFC. El trastorno podría asociarse con liberación inadecuada de cortisol a los tejidos con un estado de deficiencia hormonal funcional a pesar de niveles normales de cortisol libre en orina de 24 horas.

No hay diferencias entre las personas con SFC con alteraciones del eje HHS o sin ellas. No hay estudios comparativos al respecto. Es posible que la evaluación longitudinal de los enfermos brinde información más precisa en relación con las alteraciones primarias de la patología y los trastornos secundarios a diversos factores de confusión.

2. Interacción de las citoquinas

Las citoquinas inflamatorias, como interleuquina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) son fuertes estimulantes del eje HHS y participan en el circuito de retroalimentación negativa del eje. Por su parte, el cortisol inhibe la secreción de IL-6 y de TNF- α . Aunque ambas citoquinas se asocian con los síntomas del SFC, la IL-6 ha sido relacionada en particular con somnolencia, fatiga, anorexia, fiebre y cefalea y es un factor primordial en la patogenia del síndrome de privación de glucocorticoides.

Por su parte, las citoquinas inflamatorias y la IL-6 en particular se asocian en forma estrecha con el sistema nervioso autónomo.

La IL-6 se acompaña de elevación de los niveles de norepinefrina, ACTH y cortisol. La evidencia en conjunto sugiere una disregulación del sistema de respuesta al estrés. En este sentido los estudios que analizan la interacción entre SFC e intolerancia ortostática (IO) son interesantes. Se sabe que la reducción de la concentración de cortisol se acompaña de IO e hipotensión en algunos individuos. También es posible que la secreción excesiva de citoquinas inflamatorias induzca IO por medio del aumento de la permeabilidad capilar y de la producción de óxido nítrico.

3. Estímulos de estrés

Se considera que una amplia variedad de factores pueden desencadenar SFC. Los primeros estudios sugirieron que la infección por el virus Epstein-Barr (EBV) se asociaba con SFC pero investigaciones posteriores no pudieron confirmar ni avalar esta suposición. Los parvovirus, enterovirus, citomegalovirus, retrovirus y virus herpes también fueron alguna vez involucrados en la patogenia del SFC. Se requiere más investigación para establecer con precisión el papel de virus y otros agentes infecciosos en la relación entre el estrés y las alteraciones neuroendocrinológicas del SFC. Los traumas físicos y accidentes automovilísticos son otros de los posibles desencadenantes del SFC y trastornos relacionados.

Asimismo, los eventos de vida catastróficos y las patologías que ponen en peligro la vida pueden ser seguidas de síntomas compatibles con SFC. Un estudio pequeño retrospectivo encontró mayor prevalencia de abuso sexual, emocional y físico en adultos con SFC y fibromialgia. Varias publicaciones sugirieron que la administración de ciertos fármacos, como drogas hipolipemiantes e interferón α en pacientes con hepatitis C, podría asociarse con manifestaciones clínicas compatibles con SFC. Se requiere mayor investigación para establecer la posible relación causal entre estos elementos y la aparición de SFC.

4. Anormalidades del sueño

Las alteraciones del sueño se describieron y documentaron en forma objetiva en sujetos con SFC y fibromialgia. Es posible que los trastornos del sueño se asocien con fatiga diurna y otras manifestaciones. La IL-6 y el TNF- α nuevamente podrían estar involucrados. Se ha visto que las situaciones que se asocian con mal sueño y fatiga, como insomnio y edad avanzada, se acompañan de aumento de la liberación de cortisol y alteración del ritmo circadiano de producción de citoquinas. Aunque el origen exacto de la IL-6 en estas circunstancias no se conoce, el tejido adiposo es un fuerte candidato ya que produce esta citoquina; la concentración plasmática de IL-6 se correlaciona en forma positiva con el índice de masa corporal, una medición de adiposidad corporal total.

Algunos estudios mostraron que las personas con fibromialgia tienen alteración del sueño con despertar frecuente, sueño liviano y menor sueño profundo. Asimismo, en las personas con fibromialgia hay descenso del nivel de hormona de crecimiento y de prolactina, particularmente en la primera parte de la noche. El papel de la melatonina en la fisiopatología del sueño es incierto.

5. Perfil neuroendocrino

Hay síntomas comunes en personas con depresión, SFC, fibromialgia y síndromes relacionados. Estas manifestaciones incluyen fatiga, alteración cognitiva y trastornos del sueño. El síndrome más estudiado es el de depresión mayor. Los estudios realizados a principios de la década del '70 mostraron categóricamente que un porcentaje importante de sujetos con varios tipos de depresión mayor (25% a 90%) tienen una excesiva actividad del eje HHS y anomalías en los mecanismos fisiológicos de retroalimentación. En parte es posible que las alteraciones del eje obedezcan a trastornos de la regulación en la respuesta inmunológica y endocrina al estrés. A diferencia de esta asociación, más firme aun en individuos con depresión de tipo melancólico, los estudios dinámicos del eje HHS en personas con SFC han sido contradictorios. Algunos trabajos preliminares revelaron supresión de la respuesta de adrenocorticotropina (ACTH) a la CRH, en forma similar a lo que se observa en pacientes con depresión. Los enfermos con SFC

responden menos a las infusiones de ACTH sintética en comparación con sujetos con depresión. Los datos parecen indicar respuestas neuroendocrinas potencialmente contrastantes en pacientes con depresión y SFC. Más aun, estos hallazgos podrían reflejar distintas formas de respuesta al estrés en personas con síndromes diferentes pero que comparten ciertas manifestaciones, como SFC, depresión mayor y síndrome de intestino irritable.

6. Recomendaciones para investigaciones futuras

En este contexto deben analizarse por separado aspectos relacionados con el diseño de los estudios y los objetivos esenciales.

Relaciones con el diseño

Los estudios prospectivos son útiles para evaluar la verdadera influencia de factores estresantes en la aparición de SFC. La mayor parte de los trabajos, a la fecha, prestaron mayor atención a la presunta asociación entre factores de riesgo seleccionados y enfermedad. Los enfermos evaluados habitualmente tienen patología de larga data y la presencia de entidades intercurrentes puede complicar la interpretación de los resultados. Además, las enfermedades crónicas de cualquier etiología pueden inducir *per se* alteraciones en el sistema inmune-neuroendocrino, con lo cual se complica aun más la obtención de conclusiones firmes. Es por ello que se requieren estudios prospectivos para determinar la verdadera conexión entre el SFC de reciente comienzo y estos factores de riesgo.

Los trabajos longitudinales son importantes para conocer la historia natural de la enfermedad y caracterizar las posibles fluctuaciones sintomáticas a lo largo del tiempo.

En tercer lugar, las investigaciones de intervención son necesarias para establecer con precisión el papel de diversas estrategias de tratamiento como terapia antidepresiva, inmunomoduladores y otras drogas que afectan la actividad del eje HHS y el nivel de catecolaminas o indolaminas. También deberá analizarse la utilidad y limitaciones de la psicoterapia y de la terapia física. La producción de análogos de CRH con acción agonista y antagonista podría ser de ayuda para establecer más fácilmente la participación del eje HHS en el SFC. También deberá evaluarse la función de agentes que influyen sobre diversos neurotransmisores.

Los estudios de casos y controles, añaden los expertos, son particularmente útiles para distinguir posibles subtipos de SFC. De hecho, algunos grupos encontraron un aumento de la actividad del HHS en sujetos con SFC mientras que otros encontraron descenso o falta de cambios. Es posible que estas diferencias obedezcan a la presencia de varios subtipos de SFC.

La producción de modelos humanos y animales es un punto crucial en la investigación venidera. La posibilidad de recrear modelos que ocasionen temporariamente los síntomas del SFC en el hombre es importante para identificar posibles marcadores biológicos o de comportamiento. Los síntomas del síndrome suelen reducirse sustancialmente durante la gestación. El embarazo se asocia con múltiples cambios hormonales y es posible que la administración de algunas de estas hormonas sea de beneficio en el tratamiento del SFC. El embarazo se acompaña de una elevación marcada en los niveles plasmáticos de gonadotropina coriónica, estrógenos, progesterona y muchos otros factores producidos por la placenta. Asimismo, se produce una elevación en el nivel sérico de cortisol en el tercer trimestre de la gestación y por este motivo es muy importante conocer en qué momento del embarazo mejoran los síntomas del SFC.

Objetivos de los estudios futuros

Debido a que el SFC, la fibromialgia, la IO y otras patologías relacionadas son más frecuentes en mujeres, deberá prestarse atención a las repercusiones de la menarca, del ciclo menstrual, menopausia, embarazo y otros eventos que ocurren sólo en mujeres a lo largo de la vida. Tanto el estradiol como la progesterona tienen efectos cognitivos, psicológicos y sobre el comportamiento. Asimismo, en los últimos años surgió

importante información en relación con el papel de los andrógenos en la fisiología femenina. Sin embargo, se requieren más estudios para comprender la función de estos últimos en la fisiopatología del SFC.

El estado posparto se parece mucho al SFC (activación inmunitaria y fatiga) y se asocia con ciertos cuadros como depresión posparto y tiroiditis posparto. Los trabajos que analicen el estado de ánimo, la capacidad cognitiva, la fisiología del sueño y la fatiga en este período podrían contribuir con la comprensión de la participación de hormonas reproductivas, glucocorticoides y ciertos neuropéptidos. Los estudios polisomnográficos podrían ser también de gran utilidad. El trabajo multidisciplinario es esencial ya que el SFC es una enfermedad sistémica.

Barreras metodológicas

En todas las investigaciones se deberá incluir un número apropiado de enfermos con diagnóstico preciso de SFC. Sin embargo, éste no es un objetivo fácil de cumplir por los criterios diagnósticos considerados y por la ambigüedad de muchas de las manifestaciones clínicas. Estudios de población recientes mostraron que el SFC no se diagnostica en muchos enfermos: más del 85% de los individuos que reúnen la definición internacional de SFC nunca fueron informados o tratados. La inclusión de enfermos con reciente diagnóstico es necesaria para analizar aspectos relacionados con la etiología, evolución y tratamiento. Cabe destacar que en ciertos individuos el SFC adopta un curso crónico sin remisiones mientras que en otros puede ser episódico con periodos de remisión y de exacerbación. Dado que la población es muy heterogénea, sólo los estudios longitudinales podrían capturar fluctuaciones en el curso clínico de la enfermedad. La inclusión de grupos adecuados de control y el ajuste según potenciales factores de confusión son esenciales en cualquier tipo de investigación que se inicie.

Conclusiones

La formación de equipos multidisciplinarios es de gran importancia para diseñar investigaciones de SFC ya que éste es un síndrome sistémico. Sólo de esta forma se podrá avanzar en la comprensión de la etiología y fisiopatología de este trastorno que afecta a un número considerable de personas.

9 - Trastorno Bipolar

Belmaker RH

Stanley Research Center, Ben Gurion Univ. of the Negev, Beersheva, Israel

[Bipolar Disorder]

New England Journal of Medicine 351(5):476-486, Jul 2004

Nuevas drogas como el ácido valproico y la lamotrigina resultan efectivas; sin embargo, no parecen ser más eficaces que el litio.

El trastorno bipolar es uno de los síndromes más distintivos de la psiquiatría y su característica singular es la manía. Esta se caracteriza por la presencia de un estado de ánimo eufórico, hiperactividad con falta de la necesidad de sueño y un optimismo aumentado que a veces es tan extremo que el juicio de los pacientes se encuentra alterado. Los individuos muestran un aumento del deseo sexual, emplean un lenguaje desinhibido en materia sexual y suelen realizar bromas y comentarios que por lo general no son culturalmente aceptados. Un aspecto clave es

que el comportamiento maniaco se distingue de la personalidad usual del sujeto, pero la instauración de aquél puede desarrollarse a lo largo de semanas o meses antes de que el síndrome esté completamente instalado.

En ausencia de un tratamiento efectivo, un episodio maniaco, aunque autolimitado, puede durar meses o años. La depresión que alterna con episodios de manía (depresión bipolar) se caracteriza por la presencia de síntomas más familiares. Un episodio maniaco único es suficiente para diagnosticar el trastorno bipolar, en tanto los síntomas maniacos no se produzcan por condiciones tales como el abuso de anfetaminas o la presencia de un feocromocitoma. Algunos pacientes presentan un único episodio maniaco en su juventud y episodios depresivos posteriores de manera frecuente, otros alternan episodios de manía y depresión en forma anual y algunos pueden presentar episodios maniacos cada cinco años y nunca uno depresivo.

Definiciones

La manía puede ser de distintos grados. Los episodios leves sin síntomas psicóticos y que no resultan peligrosos para el propio individuo o para otras personas se denominan hipomanía. Estos episodios pueden ocurrir en sujetos diagnosticados como enfermos bipolares pero también en pacientes solamente con historia de depresión. El síndrome depresivo mayor con episodios hipomaniacos se denomina trastorno bipolar II para distinguirlo del trastorno bipolar completo denominado trastorno bipolar I.

La enfermedad bipolar afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y el tipo II es el más prevalente. Los pacientes que presentan 4 o más episodios de manía o depresión al año se denominan "de ciclos rápidos" y son muy difíciles de tratar. Un amplio estudio reciente demostró que el valproato no resultó superior al litio en el tratamiento de estos sujetos.

Para las mujeres con trastorno bipolar, el período posparto es de considerable riesgo y la enfermedad que se instala durante el posparto con episodios maniacos que se presentan semanas después de dar a luz es de mal pronóstico. El alcohol y la drogadicción con frecuencia complican el tratamiento de los pacientes ya que se exacerba su consumo durante la fase depresiva, agravando la depresión, y durante la fase maniaca debido a la característica de excitación de este período.

Algunos artistas famosos o líderes sociales tienen enfermedad bipolar y muchos de ellos, y algunos médicos, están convencidos de que el tratamiento farmacológico de sus cambios de ánimo puede reducir su creatividad, habiéndose demostrado que, por el contrario, son más creativos los pacientes tratados que los no tratados. Solamente las fases tempranas de la manía son las que aparentemente contribuyen a la creatividad, mientras que la manía totalmente instalada destruye tanto la creatividad como la productividad.

Genética

Cerca de un 50% de los pacientes con enfermedad bipolar tienen una historia familiar del trastorno y, en algunas familias –denominadas múltiples–, existen varios miembros con la enfermedad a través de distintas generaciones. Los estudios llevados a cabo en gemelos sugieren que la concordancia entre gemelos monocigotas es del 40% al 80% y la de gemelos dicigotas es menor, entre el 10% y el 20%, lo que apunta a un componente genético del trastorno. Sin embargo, no existe un patrón mendeliano y los análisis estadísticos muestran una herencia poligénica. Los progresos en el área genómica ofrecen la esperanza de que se encuentren los genes específicos que confieren una elevación del riesgo para la enfermedad bipolar.

El asesoramiento genético de las familias con enfermedad bipolar puede resultar de utilidad, y los estudios premoleculares establecen que el riesgo de la enfermedad en la descendencia es del 10%.

Tratamiento

Manía aguda

La manía aguda es una emergencia médica. Los pacientes pueden parecer racionales en un momento y estar totalmente fuera de control en otro. Es muy importante para el tratamiento

obtener información colateral de los parientes, amigos y compañeros de trabajo acerca del comportamiento del sujeto en los días previos a presentar el episodio agudo.

Existen numerosos tratamientos que son efectivos para la fase aguda. Los neurolepticos (antipsicóticos) son muy efectivos aunque no son recomendados en las terapias prolongadas debido al desarrollo de discinesia tardía. Los pacientes con enfermedad moderada por lo general detestan estos fármacos, aunque son quienes, a menudo, presentan mayor adhesión al tratamiento. Los nuevos antipsicóticos atípicos (aquellos que carecen de efectos adversos extrapiramidales) son efectivos en los pacientes que cumplen con el tratamiento y poseen menor potencial de inducir depresión, como es el caso de los antipsicóticos típicos. Sin embargo, preocupan los efectos adversos de las nuevas drogas, que incluyen el sobrepeso, dislipidemias e intolerancia a la glucosa.

Diversos estudios han establecido que el litio, valproato y la carbamazepina son las drogas de elección en el tratamiento de la manía aguda, pero otros han concluido que actúan muy lentamente en estos pacientes. La terapia por lo general debería iniciarse con un antipsicótico típico o atípico y luego, una vez asegurada la adhesión del paciente, agregar un estabilizador del ánimo como el litio, valproato o carbamazepina.

Depresión bipolar

Este trastorno por lo general responde a los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la monoaminooxidasa. El lapso para obtener una respuesta clínica oscila entre 3 y 6 semanas y debe considerarse el riesgo potencial de que estas drogas produzcan un viraje (*switch*) de la depresión a la manía.

En estudios preliminares, los ácidos grasos n-3 han demostrado desarrollar una acción antidepresiva y representan una nueva tendencia en el tratamiento de esta enfermedad. Otra molécula natural que se ha estudiado es el inositol.

Estabilizadores del ánimo y profilaxis

El litio es el estabilizador del ánimo por excelencia y es un fármaco que se ha utilizado en los últimos 50 años. La droga posee un estrecho índice terapéutico y sus niveles plasmáticos deben ser cuidadosamente vigilados. Se pueden presentar efectos adversos graves cuando la función renal se encuentra alterada, con frecuencia cuando se utilizan diuréticos para el tratamiento de la hipertensión. Algunos estudios han mostrado insuficiencia renal progresiva luego de décadas de uso del fármaco, pero algunos han objetado la especificidad del litio como el agente causal en estos casos.

La carbamazepina es una droga anticonvulsiva que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad bipolar desde la década de los 80 aunque, si bien ha demostrado además ser eficaz en el tratamiento profiláctico de la manía y la depresión bipolar, la literatura es a veces insuficiente. De todos modos se debe tener en cuenta el prolongado y exitoso uso clínico de este compuesto.

Otras drogas de eficacia similar y discutida son los anticonvulsivos valproato y divalproex sódico. Un gran estudio reciente mostró que la profilaxis con litio fue más efectiva que con valproato en la prevención del suicidio en pacientes con enfermedad bipolar.

Informes de casos y pequeños estudios indicaron que el topiramato es eficaz en el tratamiento de la enfermedad bipolar, aunque un estudio no pudo demostrar que fuera superior al placebo.

Otra droga efectiva es la lamotrigina, especialmente en la fase depresiva de la enfermedad.

Las benzodiacepinas son útiles en el tratamiento de la manía ya que reducen la tensión y mejoran el sueño; sin embargo, no presentan un verdadero efecto antimaniaco.

La gabapentina no ha demostrado ser eficaz en estudios bien diseñados, a pesar de los informes previos que indicaban lo contrario.

La zonisamida y el felbamato son nuevos antiepilepticos que han mostrado alguna eficacia en informes de casos, pero todavía

no han sido estudiados de manera controlada.

Algunos estudios mostraron que los neurolépticos típicos eran eficaces en el tratamiento de la profilaxis de la enfermedad bipolar, pero el riesgo de discinesias tardías ha limitado su uso. Los neurolépticos atípicos como la clozapina, olanzapina, risperidona y ziprasidona poseen eficacia, al menos en algunas fases del trastorno bipolar.

El diseño de ensayos con medicamentos para el tratamiento de la enfermedad bipolar enfrenta hoy una controversia ética que afectará la realización de los estudios en el futuro puesto que la FDA ha insistido en el control con placebo para los ensayos psiquiátricos. Dado que un episodio de manía aguda puede poner en peligro la vida del paciente, éstos deberán ser excluidos de los estudios controlados con placebo.

Fisiopatología

Hasta la fecha, los intentos de descubrir un marcador bioquímico de la enfermedad han sido múltiples, pero en vano. Quizás el hallazgo más específico como replicable es el de un estudio que constató una disminución post mortem de la densidad neuronal y glial en regiones específicas del lóbulo frontal de pacientes con enfermedad bipolar.

Aunque la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear sólo se limitan a estudios estructurales, la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones pueden aportar datos muy importantes. No obstante, en la actualidad, ningún estudio de neuroimágenes puede establecer un diagnóstico de certeza para la enfermedad bipolar.

Conclusiones

Si bien nuevas drogas como el ácido valproico y la lamotrigina resultan efectivas en el tratamiento de la enfermedad bipolar, no parecen ser más eficaces que el litio.

Una nueva tendencia diagnóstica a considerar las condiciones moderadas que incluyen los cambios del humor como variantes de la enfermedad bipolar puede conducir a mejorar el tratamiento de algunos pacientes. La utilización de los nuevos antipsicóticos atípicos en el tratamiento y en la profilaxis de la enfermedad parece promisorio, desdibujando las fronteras terapéutica y diagnóstica entre la enfermedad bipolar y la esquizofrenia; sin embargo, no puede ignorarse la aparición de nuevos efectos adversos de estas moléculas.

10 - Narcolepsia y Somnolencia Diurna Excesiva

Zeman A, Britton T, Douglas N y colaboradores

Western General Hospital, Edimburgo; King's College Hospital, Londres; Royal Infirmary, Edimburgo; Ridge Medical Centre, Bradford, Reino Unido

[Narcolepsy and Excessive Daytime Sleepiness]

BMJ 329(7468):724-0, Sep 2004

La narcolepsia es un trastorno poco conocido y por lo tanto mal diagnosticado. Puede tener consecuencias en diferentes ámbitos, por lo que debe recibir atención.

El exceso de somnolencia durante el día es común pero, aun así, es poco lo que se estudia acerca del sueño y sus trastornos en las escuelas de medicina. En esta revisión los autores brindan una actualización acerca de la biología, diagnóstico y tratamiento de la narcolepsia, una causa importante y con frecuencia mal diagnosticada de somnolencia. También se tratan las principales causas de somnolencia diurna y se dan pautas para la evaluación de los pacientes que la presentan.

El artículo se basa en búsquedas en la bibliografía, realizadas

para producir guías basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la narcolepsia en niños y adultos. Las guías elaboradas fueron revisadas por diez expertos en el tema.

Características clínicas de la narcolepsia

La narcolepsia es un trastorno neurológico crónico que afecta la regulación del sueño y causa somnolencia excesiva y, en la mayoría de los casos, cataplexia. El exceso de somnolencia comprende una sensación de sueño durante gran parte del tiempo y una fuerte, y en ocasiones irresistible, urgencia por dormir, que recurre a lo largo del día. Esta sensación aumenta en situaciones monótonas, y son características las siestas en momentos inapropiados. Las siestas de la narcolepsia suelen durar desde minutos hasta una hora. La cataplexia se refiere a la pérdida parcial o generalizada, generalmente bilateral, del tono muscular y de la energía en respuesta a las emociones. Los ataques generalizados pueden producir un colapso, si bien se suele mantener el alerta.

Otros síntomas comunes son: parálisis del sueño (incapacidad de moverse por 1-2 minutos al inicio o al final del sueño), alucinaciones hipnagógicas (experiencias vívidas, como ensueños, al empezar a dormir), alteración del sueño nocturno (asociado a aumento de la tasa de alteraciones conductuales en el sueño como, por ejemplo, sonambulismo), y comportamiento automático (continua realización de una tarea con tendencia al error en un momento de somnolencia). Los síntomas secundarios son visión borrosa, diplopía, y dificultades con la memoria y concentración.

La somnolencia es la principal molestia que experimentan los pacientes con narcolepsia. La combinación de somnolencia excesiva durante el día con cataplexia sugiere fuertemente el diagnóstico de narcolepsia. Una vez establecidos, los síntomas suelen persistir de por vida.

Epidemiología

La prevalencia de narcolepsia con cataplexia es de 3-5/100 000 en la población europea. Si se incluyen los pacientes sin cataplexia, esta proporción aumenta en aproximadamente un tercio. El trastorno suele iniciarse en la adolescencia y afecta a ambos sexos por igual. Los miembros de la misma familia tienen más riesgo de padecerla.

Neurobiología del sueño y la narcolepsia

El sueño es un proceso estructurado. En la primera hora de sueño la actividad cerebral pasa por una serie estereotipada de etapas, hacia la de "ondas lentas" en la polisomnografía. Luego, la actividad cerebral cumple las etapas en forma inversa hacia un estado de apariencia eléctrica similar a la del estado de vigilia, acompañado de movimientos rápidos de los ojos (REM) y profunda relajación de los músculos de los miembros; si una persona se despierta en esta etapa, es probable que afirme que estaba soñando. Este ciclo se repite unas 4-5 veces en el curso de la noche, con disminución de los ciclos de ondas lentas y aumento de las etapas REM en los ciclos sucesivos.

Estos procesos están regulados a nivel del tallo cerebral, tálamo y prosencéfalo basal, a través de sistemas neuronales que interactúan entre sí, mediados por diferentes neurotransmisores.

En primer lugar se descubrió que la narcolepsia reflejaba una desregulación de la etapa REM: las personas que la padecen entran en esta etapa muy rápidamente cuando se quedan dormidas, en ocasiones de inmediato, y los fenómenos de cataplexia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas serían intrusiones del fenómeno de la etapa REM en la etapa de vigilia. En segundo término se halló que muchas personas con narcolepsia son HLA DR2 positivas, lo que sugiere que la autoinmunidad podría tener algún papel en el trastorno. La tercera fase se inició con el descubrimiento de un nuevo péptido neurotransmisor hipotalámico, llamado "orexina" o "hipocretina", y posteriormente se detectó que una anomalía hereditaria del receptor de membrana de una de las dos formas de la molécula de hipocretina, la hipocretina-2, causaba narcolepsia genéticamente determinada en los perros. Más tarde se descubrió que la hipocretina-1 estaba marcadamente reducida

en el líquido cefalorraquídeo de personas con narcolepsia asociada a cataplexia. Entre otras funciones, la hipocretina estabiliza los estados de conciencia y evita los cambios inapropiados; su depleción ayuda a explicar la rápida transición entre el estado de vigilia y el REM y la tendencia de estos estados a fragmentarse en la narcolepsia.

Diagnóstico diferencial de la somnolencia diurna excesiva

Hay que diferenciarla del sueño nocturno insuficiente (con mejora de los síntomas, por ejemplo, los fines de semana), apnea obstructiva del sueño (ronquidos), trastornos del ritmo circadiano (luego de viajes), hipersomnolencia idiopática (sueño nocturno prolongado y largas siestas durante el día), síndrome de las piernas inquietas (movimiento continuo de las piernas por la noche, y movimientos repetitivos durante el sueño), depresión, lesiones craneanas, uso de ciertas drogas (hipnóticos, anticonvulsivos), etc. La somnolencia diurna excesiva que se presenta junto con cataplexia es muy probable que se deba a narcolepsia. Muy rara vez la narcolepsia puede ser el síntoma de presentación de otros trastornos del sistema nervioso central, que generalmente involucran al hipotálamo, y en tal caso habrá otros signos y síntomas endocrinos o neurológicos asociados. En ocasiones la epilepsia puede ser confundida con narcolepsia. Lo más frecuente es la falta de diagnóstico o el diagnóstico erróneo de la narcolepsia.

Evaluación clínica del exceso de somnolencia diurna

Es importante el interrogatorio, para averiguar: 1) si el paciente está realmente somnoliento o si sólo está cansado, para lo cual puede ser de utilidad la escala de somnolencia de Epworth, 2) si el paciente duerme lo suficiente y en forma regular, 3) si el paciente ronca o deja de respirar cuando duerme, 4) si hay antecedente de debilidad ante el estímulo emocional, 5) si hay antecedente de molestias en las piernas por la noche, 6) si hay evidencia de depresión, 7) si está consumiendo drogas que puedan contribuir a la somnolencia, 8) si existen otras condiciones que puedan alterar el sueño. Además es importante hacer preguntas acerca del sueño a la pareja.

El examen físico no suele dar mayor información. Si bien no existe una única prueba de laboratorio para la narcolepsia, es aconsejable la recolección de información objetiva a través de pruebas de sueño: evaluación de la calidad del sueño a través de polisomnografía y de la somnolencia diurna con la prueba múltiple de latencia del sueño realizada al día siguiente. La presencia de somnolencia diurna excesiva, cataplexia y una prueba múltiple de latencia del sueño positiva constituyen un diagnóstico definitivo de narcolepsia. La presencia de dos de estas características hacen que el diagnóstico sea probable.

Tratamiento de la narcolepsia

La narcolepsia es una condición de por vida, con muchas consecuencias. Los pacientes y las personas que los rodean en todos los ámbitos deben contar con toda la información disponible. Los hábitos regulares de sueño nocturno y la atención de la higiene del sueño ayudan a minimizar la somnolencia diurna excesiva, y las siestas planificadas durante el día podrían servir para optimizar el desempeño durante el día.

La somnolencia puede ser reducida con el uso de estimulantes del tipo de las anfetaminas, o del "promotor de la vigilia" modafinilo.

La cataplexia se puede reducir con el uso de drogas antidepresivas, que suprimen la etapa REM.

11 - Fluoxetina, Terapia Cognitiva-Conductista, y su Combinación para Adolescentes con Depresión

March JS

Dept. of Psychiatry, Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

[*Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy, and their Combination for Adolescents with Depression*]

JAMA 292(7):807-820, Ago 2004

La combinación entre la fluoxetina y terapia cognitiva-conductista es la opción terapéutica más favorable para los adolescentes con trastorno depresivo mayor.

El trastorno depresivo mayor (TDM) de la adolescencia es muy frecuente –su prevalencia es de 1 en 20– y se asocia con significativa morbilidad. La depresión también ejerce un importante papel en el comportamiento suicida y el suicidio del adolescente con este trastorno, el cual es la tercera causa de muerte entre estos pacientes.

Cuando en 1998 se diseñó el Estudio para el Tratamiento de la Depresión en el Adolescente (TADS [*Treatment for Adolescents with Depression Study*]), la literatura empírica avalaba la terapia cognitiva-conductista (TCC) para el tratamiento del TDM en jóvenes. Pero, en contraste, Emslie y colaboradores (1997), en un estudio controlado y aleatorizado que comparó la fluoxetina con el placebo y con la falta de eficacia demostrada por los antidepresivos tricíclicos, estableció las bases para la terapia farmacológica única. Aunque los resultados observados con la fluoxetina fueron posteriormente convalidados por otros estudios –lo que llevó a la FDA a aprobar la droga para el TDM en jóvenes– los metaanálisis revelaron la existencia de una combinación de riesgos y beneficios con el tratamiento farmacológico. Dado que los antidepresivos son utilizados en los jóvenes junto con fármacos de primera elección, es muy importante, entonces, que la convalidación a partir de los estudios con TCC y fluoxetina se desarrolle con una muestra efectiva de adolescentes afectados por depresión. En estudios previos, los índices de respuesta para la TCC y la medicación fueron aproximadamente del 60%; en adultos, la combinación de la TCC con farmacoterapia ha demostrado mayor eficacia que la monoterapia con ambos tratamientos.

El TADS es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, diseñado para evaluar la efectividad de los tratamientos en adolescentes con TDM. En una primera etapa se efectuó la comparación entre 4 grupos de pacientes, los cuales fueron aleatoriamente asignados a los siguientes tratamientos: 1) fluoxetina; 2) TCC; 3) fluoxetina y TCC; y 4) placebo.

Material y métodos

El estudio incluyó una muestra de 439 voluntarios con diagnóstico de depresión según el DSM-IV. Los criterios de inclusión fueron tener entre 12 y 17 años de edad, posibilidad de recibir atención como paciente ambulatorio, diagnóstico de TDM según el DSM-IV, un puntaje de 45 o más en la escala CDRS-R (*Children's Depression Rating Scale*), un coeficiente intelectual (IQ) de 80 o superior y no tomar antidepresivos. Se permitió el tratamiento concurrente con psicoestimulantes (metilfenidato o anfetaminas) para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD).

Los criterios de exclusión fueron presentar diagnóstico anterior o actual de trastorno bipolar, trastornos graves de la conducta, presente situación de consumo o dependencia de drogas de abuso, trastornos generalizados del desarrollo, del pensamiento, tratamiento concomitante con psicotrópicos fuera del estudio, dos cursos fallidos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), escasa respuesta a la TCC, intolerancia a la

fluoxetina, paciente o padre no angloparlante, y embarazo o negativa a emplear el control de la natalidad.

Intervenciones

A partir de un esquema de dosificación flexible, un farmacoterapeuta, mediante el empleo de la escala de gravedad de la CGI (*Clinical Global Impressions*) y la evaluación de eventos adversos significativos, estableció que las dosis de placebo y fluoxetina fueran de 10 mg/día al comienzo del estudio, con incremento a 20 mg/día en la primera semana y, de ser necesario, hasta un máximo de 40 mg/día en la octava semana.

En el TADS la TCC requirió 15 sesiones de entre 50 y 60 minutos durante las primeras 12 semanas. En este contexto, se intentaron adaptar individualmente las necesidades de los pacientes, integrando a los padres y a la familia a las sesiones. En estas sesiones se incluyeron aspectos educativos y causas de la depresión, y se establecieron objetivos junto con el adolescente, el control del estado de ánimo, el aumento de las actividades placenteras, la resolución de problemas sociales y la reestructuración cognitiva.

Diagnóstico y medidas de los resultados

El diagnóstico de TDM y las comorbilidades asociadas al comienzo del estudio se establecieron mediante el *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version*. Las dos escalas principalmente utilizadas para evaluar los resultados fueron la CDRS-R, la cual se basa en una síntesis de la información extraída por el entrevistador tanto del adolescente como de los padres, y la CGI al momento de finalizar con el tratamiento.

Resultados

Un total de 2 804 pacientes fueron entrevistados telefónicamente; 1 088 de ellos dieron su consentimiento para la evaluación de criterios de inclusión y exclusión; posteriormente, 439 fueron aleatorizados para recibir las distintas modalidades terapéuticas. El motivo más frecuente para la exclusión fue la utilización de medicación psicotrópica (8.8%), no cumplir con los criterios del TDM (17.5%), TDM inestable y generalizado (11.7%) y perder más del 25% de los días de asistencia a la escuela en los 2 meses previos (13.2%). De los excluidos, 1.6% no habían mejorado con el tratamiento médico con fluoxetina o no presentaron tolerancia la droga, el 1.1% no había mejorado con 2 cursos sucesivos de ISRS y el 0.8% no había presentado mejoría con TCC.

De los 439 pacientes, 411 (94%) fueron analizados al menos 1 vez con la CDRS-R después del inicio del estudio; 48 de estos pacientes (10.9%) abandonaron el estudio antes de la semana 12, y 42 (9.6%) abandonaron el estudio prematuramente, dado que debieron recibir tratamientos fuera de lo establecido en el protocolo. Por lo tanto, 359 pacientes (82%) permanecieron, y 351 (80%) fueron evaluados dentro del grupo que les fue asignado en la semana 12.

De las 15 sesiones posibles de TCC el promedio de las sesiones completadas fue de 11, tanto en el grupo TCC como en el grupo TCC más fluoxetina. La dosis promedio de fluoxetina más elevada fue de 28.4 mg/día en el grupo de TCC más fluoxetina, de 33.3 mg/día en el grupo que recibió sólo fluoxetina y de 34 mg/día (equivalentes) para el grupo placebo.

Características demográficas y clínicas

La edad promedio fue de 14.6 años; el 45.6% de la muestra estuvo integrada por varones; el 73.8% era de raza blanca; el 12.5% de raza negra; y el 8.9% eran hispanos (incluidos los de raza blanca y negra). La amplitud de la CDRS-R osciló desde los valores de depresión leve (45 puntos) hasta depresión grave (98 puntos). El 86% de los pacientes presentó sólo 1 episodio de depresión, con una duración mediana de 40 semanas. Más de la mitad de la muestra (52.1%) presentó al menos 1 episodio comórbido. El 13.67% (60 pacientes) cumplimentó los criterios del DSM-IV para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y, de éstos, el 4.8% (21 pacientes) fue medicado con un psicoestimulante aprobado.

Medidas de efectividad

Comparada con el placebo, y con la CDRS-R como parámetro, la combinación de fluoxetina con TCC resultó más eficaz, de manera estadísticamente significativa ($p = 0.001$). En comparación con la fluoxetina sola ($p = 0.02$) y la TCC sola ($p = 0.01$), el tratamiento de la fluoxetina con TCC fue superior. Además, el tratamiento con fluoxetina sola superó a la TCC como monoterapia ($p = 0.01$). La tasa de respuesta de la fluoxetina combinada con la TCC fue del 71.0% (IC95, 62-80%); la de la fluoxetina sola fue del 60.6% (IC95, 51-70%); la de la TCC, del 43.2% (IC95, 34-52%); y la del placebo, del 34.8% (IC95, 26-44%). Según el análisis que tomó como referencia a la CGI, los dos tratamientos que incluyeron fluoxetina fueron estadísticamente superiores a la TCC y al placebo.

El pensamiento suicida clínicamente importante, presente en el 29% de la muestra al inicio del estudio, mejoró significativamente en los 4 grupos tratados. La fluoxetina combinada con la TCC mostró la reducción más importante ($p = 0.02$). De los 439 pacientes, 7 (1.6%) intentaron cometer suicidio, sin que ninguno llegara a lograrlo.

Discusión

Dada la tendencia de los ensayos clínicos patrocinados por la industria a excluir a los pacientes que presentan enfermedades psiquiátricas concurrentes, cabe señalar que el 50% de la muestra presentó uno o más trastornos comórbidos. Aproximadamente 500 000 adolescentes de los EE.UU. cometen anualmente intentos de suicidio, de los cuales 2 000, la mitad de los que sufren depresión mayor, lo logran. Persiste el debate sobre si la medicación con ISRS puede estar asociada con aumento del riesgo de suicidio. Por lo general, esta asociación no ha sido probada en los adultos. El debate fue recientemente actualizado, dado que en 2003 un estudio refirió la asociación de riesgo aumentado de suicidio con el uso de paroxetina.

El presente trabajo mostró que no hubo muertes durante las primeras 12 semanas (y ninguna hasta la fecha de publicación), siendo el número de intentos suicidas demasiado pequeño como para efectuar el análisis estadístico; y que el impacto del tratamiento con fluoxetina sobre la reducción de la ideación suicida fue idéntico al del placebo, lo que sugiere que la droga no aumenta las ideas de suicidio. El presente trabajo será incluido en el reanálisis que llevará a cabo la FDA sobre el riesgo de suicidio con los ISRS.

Conclusiones

En primer lugar, dada la alta prevalencia, morbilidad y mortalidad asociadas con el TDM, la identificación de los adolescentes deprimidos y la aplicación de tratamiento basado en la evidencia debe ser obligatorio para los sistemas de salud. En segundo lugar, más allá de los intentos por restringir el acceso a los medicamentos, el manejo clínico del TDM con fluoxetina debe ser alentado. Por último, dadas las tasas de mejoría cuando este tratamiento se combina con la TCC, ésta debe estar disponible como parte de un tratamiento integral del adolescente con depresión.



Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.