

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 Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

2 - Reconocimiento de las Emociones, "Teoría de la Mente" y Comportamiento Social en Esquizofrenia

Brüne M

Center for Psychiatry and Psychotherapy, University of Bochum, Bochum, Alemania

[*Emotion Recognition, 'Theory of Mind', and Social Behavior in Schizophrenia*]

Psychiatry Research 133(2-3):135-147, Feb 2005

Los pacientes tienen dificultad para reconocer las emociones de expresiones faciales, lo que afecta su comportamiento social.

Introducción

La esquizofrenia representa un grupo de trastornos psicóticos caracterizados por síntomas cognitivos, tales como alteraciones del pensamiento y alucinaciones, y síntomas del comportamiento como catatonía y síntomas negativos. Desde el punto de vista clínico, lo más llamativo es la falta de adaptación de los pacientes; casi siempre son las alteraciones sociales las que tornan al individuo esquizofrénico en "anormal". Asimismo, es común que el compromiso social preceda a la psicosis. La deficiencia social a menudo está presente en el primer episodio y suele agravarse en brotes futuros; probablemente contribuya con el índice de recaídas.

En las últimas décadas, no obstante, la mayoría de los estudios neuropsiquiátricos hizo hincapié en las anomalías cognitivas no sociales, tales como alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, atención y memoria, deficiencias que sin duda afectan la funcionalidad psicossocial de los enfermos. Sólo recientemente comenzó a prestarse mayor atención al aspecto puramente cognitivo social en esquizofrenia; de hecho existen indicios de que las mediciones cognitivas sociales pueden distinguir mejor entre pacientes y no pacientes en comparación con las pruebas "no sociales".

En 1992, Frith estableció la teoría de que muchos síntomas típicos de la enfermedad podrían obedecer a una incapacidad cognitiva específica de los pacientes de atribuirse estados mentales a sí mismos o a otros ("tener una teoría de la propia mente y de la de terceros", *theory of mind*, ToM), lo que el experto también denominó como un trastorno en el registro de pensamientos e intenciones propio y de otras personas. En definitiva, esta falta de percepción podría ser la base de la desorganización del comportamiento, de las alucinaciones y de la paranoia. En 1999, el mismo grupo propuso que la percepción de los estados emocionales de otros individuos está representada en un sistema cerebral distinto (aunque con cierta superposición) con el sistema de la ToM.

En relación con la esquizofrenia, existen innumerables indicios de que tales enfermos tienen particularmente comprometida la capacidad de reconocer las emociones de terceros a partir de las expresiones faciales, gestos y voces, así como la de inferir los estados mentales de otras personas. Muchos estudios sugieren que estas deficiencias son específicas y no secundarias a la declinación cognitiva general que ocurre en estos pacientes. Sin embargo, el reconocimiento de la emoción y la ToM no se han evaluado simultáneamente en enfermos adultos con esquizofrenia y sólo unas pocas investigaciones analizaron las consecuencias de estas alteraciones sobre los

trastornos de comportamiento social. Este trabajo intenta determinar específicamente la relación de la ToM y el reconocimiento emocional con el comportamiento social en esquizofrenia, y establecer si las capacidades sociales cognitivas permiten discriminar pacientes de casos control. Por último, se analiza si las mediciones de percepción social y funcionamiento cognitivo explican, de cierta forma, las anomalías reales en el comportamiento de los enfermos.

Métodos

Se estudiaron 18 varones y 5 mujeres con esquizofrenia según el DSM-IV, tratados con antipsicóticos. Su edad promedio era de 26.5 años y llevaban aproximadamente 12.3 años de patología. Se incluyó un grupo control integrado por 18 sujetos sanos sin antecedente de trastornos psiquiátricos.

Se aplicaron tres pruebas de funcionamiento ejecutivo: la versión simplificada y computarizada del *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) y dos pruebas adicionales tomadas de la *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS): *Key Search Test* y *Zoo Map Test*.

La percepción de las expresiones faciales de las emociones se valoró con una serie de 36 fotografías tomadas del *Pictures of Facial Affect* de Ekman y Friesen de 1976. Dichas fotografías identifican 6 posibles emociones básicas de tres actores y tres actrices (felicidad, tristeza, temor, sorpresa, enojo y disgusto). Los pacientes debían mencionar la expresión observada. La ToM se valoró con una nueva serie de seis historias con figuras que representaban distintos escenarios. La psicopatología de los pacientes se determinó con la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) mientras que el comportamiento social se clasificó con la *Social Behavioral Scale* (SBS).

Resultados

Los pacientes fueron semejantes a los controles en términos de edad y coeficiente intelectual verbal. Se registraron diferencias notorias en todas las mediciones de funcionamiento operativo, reconocimiento de emociones y habilidades de la ToM con muy pocas excepciones (apreciación de reciprocidad y reconocimiento de felicidad, entre otras). En particular, en términos de las capacidades funcionales, los pacientes tuvieron significativamente más errores y más equivocaciones reiterativas. También presentaron un puntaje inferior en el *Key Search Test* y rindieron sustancialmente menos en la prueba de rendimiento secuencial de la ToM, cometieron más errores, respondieron menos satisfactoriamente dicho interrogatorio y, por lo tanto, presentaron una sumatoria general en esta escala significativamente más baja.

Las correlaciones dentro del grupo –en los controles– revelaron una asociación negativa bastante fuerte entre el coeficiente intelectual verbal y el número de errores en el WCST y con la cantidad de errores repetidos, así como una fuerte correlación con la sumatoria total de la ToM y el reconocimiento de emociones. En cambio, la parte secuencial de la ToM y el cuestionario no se relacionaron con ninguna de las capacidades funcionales. Asimismo, en el grupo control, ninguno de los subpuntajes de felicidad, tristeza, temor, sorpresa, disgusto o temor ni el puntaje total de la prueba de reconocimiento de emociones se asociaron con ninguna de las mediciones de funcionamiento operativo.

El análisis en pacientes mostró un panorama completamente distinto. La sumatoria total de la ToM y el cuestionario se correlacionaron sustancialmente con el coeficiente intelectual verbal y con el rendimiento en el *Key Search Test* y el *Zoo*

Map Test. El rendimiento de los pacientes en el reconocimiento de las emociones se correlacionó negativamente con el número de errores repetidos en el WCST y positivamente con el *Zoo Map Test*.

Ninguno de los parámetros de la ToM se correlacionó con los puntajes de psicopatología aunque el puntaje SBS total se asoció significativamente con los síntomas negativos, la psicopatología general y con la sumatoria de la PANSS; no así con los síntomas positivos. Se detectó una correlación inversa entre los resultados de la ToM, la duración de la enfermedad y los problemas graves de comportamiento social (BSS).

Se detectó una asociación sustancial entre el puntaje de la BSS y el cuestionario de la ToM cuando se consideró la duración de la patología. En los modelos de regresión destinados a determinar si las deficiencias en el funcionamiento operativo eran responsables del trastorno del reconocimiento de emociones y de la ToM en pacientes con esquizofrenia se comprobó que el WCST clasificó correctamente al 70% de los participantes mientras que las cifras correspondientes al *Zoo Map Test*, la ToM y la prueba de reconocimiento emocional fueron de 65.9%, 82.9% y 82.9%, respectivamente. La ToM permaneció como un factor predictivo altamente significativo en todos los modelos de regresión.

Discusión

En el estudio se investigó la inteligencia verbal, el funcionamiento operativo y la percepción social y cognitiva en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con especial énfasis en la relación entre estas funciones cognitivas y la psicopatología y el comportamiento social real de los enfermos. Tal como se había observado en trabajos anteriores, los sujetos con esquizofrenia tuvieron alteración sustancial respecto de controles en todas las pruebas que involucraron el funcionamiento ejecutivo, el reconocimiento de emociones y la capacidad para apreciar el estado mental de otras personas. Por ejemplo, se demostró que los pacientes presentaron mayor dificultad para responder preguntas de la ToM, no sólo atribuible a deficiencia de atención. Además, los enfermos respondieron con mayor lentitud en la clasificación de las figuras de la ToM, una alteración que no estuvo relacionada con ninguna medición de psicopatología. Es posible que dicha lentitud obedezca, al menos en parte, a la comprensión alterada de la interacción social y a trastornos en el funcionamiento ejecutivo.

Otro objetivo importante del trabajo fue investigar la relación de habilidades cognitivas sociales y no sociales con el comportamiento social real del paciente. Llamativamente no se encontró ninguna asociación entre el funcionamiento ejecutivo y la psicopatología, determinada por la escala PANSS, o con los problemas sociales de comportamiento, valorados con la SBS. Sin embargo, una de las observaciones más notorias fue que el rendimiento de los enfermos en el cuestionario ToM fue el elemento de mayor poder predictivo de anomalías graves en el comportamiento social, independientemente de la duración de la patología. Por lo tanto, este estudio sugiere que en pacientes con esquizofrenia, la ToM se relaciona estrechamente con la adaptación social y el comportamiento. Investigaciones futuras deberán establecer cómo la función cognitiva social y no social refleja diferentes subtipos en esquizofrenia y si tales diferencias se relacionan con el sexo o la medicación. Por su parte, estas observaciones ayudarán a determinar en qué pacientes es de mayor utilidad la terapia cognitiva de comportamiento que tiene en cuenta el dominio social, concluyen los autores.

3 - Tratamiento con Atomoxetina en Niños y Adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y Trastorno Oposicionista Desafiante

Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J y colaboradores

Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

[Atomoxetine Treatment in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant Disorder]

Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 44(3):240-248, Mar 2005

En este grupo etario, la droga se asoció con mejoría clínicamente significativa de las manifestaciones de ambas patologías.

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés) es una de las patologías más frecuentes en la niñez y se asocia con trastornos del comportamiento, académicos y de la funcionalidad social. Casi un 60% de los pacientes presenta simultáneamente otras alteraciones, tales como ansiedad y anomalías del comportamiento, entre ellas el trastorno oposicionista desafiante (ODD, por sus siglas en inglés), que suele aparecer en el 40-60% de los niños con ADHD. Los enfermos con ambas patologías frecuentemente tienen más síntomas, manifestaciones de mayor gravedad y, por lo tanto, pronóstico más desfavorable. Pocas investigaciones evaluaron intervenciones específicas en niños con criterios de ODD; aunque no existe en la actualidad ningún agente farmacológico aceptado para dicho tratamiento, varios estudios evaluaron la utilidad de la medicación estimulante en enfermos con ODD y se constató beneficio con dicha intervención. En cambio se sabe menos acerca de la utilidad de los fármacos no estimulantes en el abordaje de pacientes con ADHD y ODD. Algunos trabajos analizaron el impacto de los agentes no adrenérgicos; en general se vio que la respuesta no se modifica en función de la presencia de patologías simultáneas. La clonidina, la guanfacina y el bupropión han sido eficaces en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, añaden los autores, la mayoría de los estudios al respecto fueron limitados por el escaso número de participantes y porque se prestó mayor atención al ADHD que al ODD.

La atomoxetina es un agente no estimulante aprobado por la FDA para la terapia de ADHD en niños, adolescentes y adultos. Es un inhibidor presináptico muy selectivo del transportador de noradrenalina, casi sin afinidad por otros transportadores o neurotransmisores. Su mecanismo de acción sugiere mínimo riesgo de abuso de sustancias, fenómeno que torna a la droga particularmente atractiva para el tratamiento de enfermos con ADHD y ODD. En esta oportunidad, los autores evalúan algunos aspectos adicionales a partir de un amplio estudio doble ciego y controlado en pacientes jóvenes con ADHD y ODD tratados con diversas dosis de atomoxetina o placebo. El estudio original estuvo diseñado para establecer el efecto de 1.2 o 1.8 mg/kg/día de atomoxetina *versus* placebo en la reducción de la gravedad de los síntomas de ADHD. En este trabajo se analiza si la respuesta es similar en enfermos con ODD o sin él, si también mejoran los síntomas de ODD, si el beneficio observado en las manifestaciones de ODD se relaciona con la mejoría de ADHD y posibles diferencias relacionadas con la dosis, entre otros interrogantes.

Métodos

La investigación se realizó en 13 centros de estudio en los Estados Unidos. Incluyó pacientes de 8 a 18 años con diagnóstico de ADHD según el DSM-IV, confirmado por una entrevista estructurada: el módulo de comportamiento del



Información adicional en www.siiusalud.com; otros autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime (K-SADS-PL). También fue requisito que los pacientes presentaran un puntaje de 1.5 o más desviaciones estándar por encima de los valores normales para la edad y sexo en la *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV* (ADHDRS-IV-Parent:Inv). Asimismo, los enfermos debían tener un coeficiente intelectual de 80 o más. Se excluyeron pacientes con patologías médicas importantes, con psicosis o trastorno bipolar, con antecedente de convulsiones o en tratamiento con otros fármacos psicoactivos.

Luego de 12 a 18 días destinados a evaluar a los pacientes y realizar un "wash out", los participantes fueron aleatoriamente asignados a tres dosis de atomoxetina (0.5, 1.2 o 1.8 mg/kg/día en dos tomas diarias) o placebo durante 8 semanas. Todos comenzaron el tratamiento con la dosis más baja. El punto primario de evaluación fue el cambio en la ADHDRS-IV-Parent:Inv que incluye 18 secciones, cada una de ellas con un puntaje posible de 0 a 3 puntos que otorga el investigador según una entrevista semiestructurada que realiza junto con el progenitor o la persona a cargo del paciente. También se valoró la *Conners' Parent Rating Scale-Revised Short Form* (CPRS-R:S) y la *Clinical Global Impressions of Severity of ADHD* (CGI-ADHD-S). El funcionamiento social y familiar se determinó mediante el *Child Health Questionnaire* (CHQ) que mide el bienestar físico y psicosocial.

Los pacientes estudiados se clasificaron según la presencia de ODD y se realizaron modelos estadísticos descriptivos por edad, sexo, subtipo de ADHD, gravedad de ADHD al inicio (ADHDRS-IV-Parent:Inv; CGI-ADHD-S e índice CPRS-R:S ADHD), ODD (CPRS-R:S, subescala opositorista), depresión (*Children's Depression Rating Scale-Revised* [CDRS-R]) y mediciones de calidad de vida (subescalas de CHQ). También se tuvo en cuenta el genotipo del citocromo P-450 (CYP) 2D6.

Resultados

Se contó con información completa en cuanto a la presencia o ausencia de ODD en 293 pacientes: 115 (39.3%) reunieron los criterios de la patología y 178 (60.8%) no lo hicieron. El elevado porcentaje de jóvenes con ADHD y ODD coincide con hallazgos de estudios anteriores, señalan los autores. La proporción de enfermos en el grupo con ODD y sin ODD no difirió sustancialmente en términos de edad, sexo, subtipo de ADHD o tipo de tratamiento. La gravedad del ADHD fue mayor en pacientes con ODD. Si bien el puntaje de la escala CDRS-R no indicó trastorno depresivo asociado, las manifestaciones depresivas fueron más frecuentes en pacientes con ODD, tal vez por la mayor inestabilidad emocional en este grupo. Los puntajes CHQ fueron significativamente inferiores en pacientes con ODD en comparación con enfermos con ADHD sin ODD, fenómeno que confirma que la presencia simultánea de ODD se asocia con menor calidad de vida y con alteración funcional sustancial.

La dosis más alta de atomoxetina (1.8 mg/kg/día) pero no la de 1.2 mg/kg/día se asoció con una respuesta mayor a placebo en los puntajes de ADHD entre jóvenes con ADHD y ODD, evaluado por el ADHDRS-IV-Parent:Inv. Las pruebas dosis respuesta mostrarán un efecto clínicamente significativo en función de la dosis de atomoxetina. Resultados similares se observaron en la mejoría global evaluada en el CGI-ADHD-S. Para todas las dosis de atomoxetina evaluadas se observó una mejoría significativamente mayor en la escala CPRS-R:S ADHD index, cuando se comparó con placebo tanto en pacientes ADHD con o sin ODD comórbido.

Las evaluaciones realizadas con la subescala opositorista del CPRS-R:S mostraron mejoría en los síntomas del ODD en diferentes dosis de atomoxetina al compararse con placebo. Esto sugiere que las manifestaciones de ODD asociada a ADHD son bastantes sensibles al tratamiento con atomoxetina.

Discusión

Los autores recuerdan que el ODD es la patología más común en jóvenes con ADHD. Si bien este estudio estuvo esencialmente diseñado para evaluar el efecto del

tratamiento en enfermos con ADHD brindó una excelente oportunidad para establecer la eficacia de la terapia sobre los síntomas de ODD, la calidad de vida y la función psicosocial. La atomoxetina se asoció con mejoría clínicamente significativa de las manifestaciones de ADHD y ODD en niños y adolescentes. Sin embargo, los enfermos con ODD y sin él difirieron en la respuesta según la dosis. De hecho, los pacientes sin ODD respondieron mejor a 1.2 mg/kg/día de atomoxetina mientras que aquellos con ODD presentaron mejor respuesta a 1.8 mg/kg/día. La investigación futura deberá establecer si se requieren dosis aún más altas de atomoxetina en pacientes con ADHD y ODD.

4 - Evalúan si los Antipsicóticos Mejoran o Exacerban los Síntomas del Trastorno Obsesivo Compulsivo

Sareen J, Kirshner A, Lander M y colaboradores

Department of Psychiatry, Obsessive Compulsive Disorder Clinic, University of Manitoba, Winnipeg, Canada

[Do Antipsychotics Ameliorate or Exacerbate Obsessive Compulsive Disorder Symptoms? A Systematic Review]

Journal of Affective Disorders 82(2):167-174, Oct 2004

Los antipsicóticos atípicos pueden inducir o exacerbar la sintomatología en pacientes con trastorno psicótico primario.

Introducción

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es considerado una de las patologías mentales más discapacitante, con una prevalencia que varía entre el 1% y 3%. El trastorno tiene una evolución crónica, fluctuante y de excepcional resolución espontánea. Actualmente, las opciones terapéuticas incluyen la terapia conductista y el tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o clomipramina (antidepresivo tricíclico que inhibe la recaptación de serotonina). A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico, entre el 40% y el 60% de los pacientes no responden. La resistencia a la terapia se define como la imposibilidad de lograr una reducción del 25% en el puntaje de la *Yale-Brown Obsessive compulsive Scale* (Y-BOCS). Si bien es escasa la evidencia que guíe al clínico en el tratamiento del TOC refractario, las estrategias terapéuticas somáticas son consideradas en el siguiente orden: optimización de las máximas dosis toleradas, combinación de ISRS con benzodiazepinas o antipsicóticos, monoterapia con un inhibidor de la monoaminoxidasa, administración de clomipramina intravenosa, terapia electroconvulsiva y psicocirugía.

Si bien se publicaron varias revisiones bibliográficas sobre el tratamiento del TOC, en opinión de los autores, todavía no se llevó a cabo una revisión sistemática de los antipsicóticos. A primera vista, la bibliografía sobre el tema presenta una paradoja, ya que algunos informes refieren que los antipsicóticos exacerban los síntomas del TOC mientras que otros indican que los disminuyen. En este trabajo los autores presentan una visión integrada de la bibliografía sobre los antipsicóticos en el tratamiento del TOC. También describen los posibles mecanismos de la neurotransmisión que explicarían estos hallazgos paradójicos. Para ello, efectuaron una búsqueda sistemática en Medline y PsychInfo de los artículos referidos al tema publicados entre 1980 y 2003.

Eficacia

Todos los estudios sobre antipsicóticos en TOC, con excepción de un trabajo con clozapina, correspondieron a ensayos donde los sujetos continuaron con la máxima dosis tolerada de

antidepresivo. En los estudios con placebo con adición de haloperidol, quetiapina, risperidona u olanzapina, la tasa de respuesta global con los antipsicóticos estudiados varió del 46% al 71%, mientras que la respuesta del placebo fue del 0%. La respuesta al tratamiento se definió en la mayoría de los estudios por una mejoría del 35% o superior en el puntaje de la Y-BOCS y por un puntaje final de 16 o menor, así como por una mejoría importante en la escala *Clinical Global Impression Improvement* (CGI-I).

En un estudio, 17 pacientes con TOC no psicóticos que no respondieron a la fluvoxamina después de 7 semanas de tratamiento con una dosis máxima de 300 mg recibieron pimozida. El 53% de la muestra respondió al tratamiento combinado. Sólo un estudio informó sobre la adición de haloperidol en el TOC refractario. En los sujetos resistentes a la terapia con fluvoxamina, la adición de haloperidol fue más eficaz que el placebo. El 65% de los individuos tratados con droga activa respondió después de 4 semanas de terapia. En cuanto a la risperidona, se encontraron varias publicaciones de experiencias, con respuesta al tratamiento rápida y constante.

Cinco estudios informaron que la olanzapina fue eficaz en la reducción de los síntomas del TOC en el 60% de los individuos que no respondieron a la administración de ISRS. Otro ensayo determinó que el 46% de los sujetos tratados con combinación de ISRS y olanzapina presentaron mejorías mayores del 25% en la Y-BOCS. A la fecha, 2 estudios analizaron la seguridad y eficacia de la quetiapina en el tratamiento del TOC resistente. En una experiencia, el 50% de los casos respondió al tratamiento con quetiapina y un ISRS. En el otro estudio, el 64.4% de los sujetos tratados con esta combinación experimentó mejoría importante en el puntaje de la escala Y-BOCS. Por otra parte, los resultados de un estudio de monoterapia con clozapina en adultos refractarios al tratamiento reveló la falta de eficacia. Cabe destacar que esta experiencia trabajó con una definición más estricta de resistencia al tratamiento.

Algunos de los estudios consideraron la presencia o ausencia de tics crónicos o de trastorno de personalidad (TP) esquizotípica. Varias de estas experiencias sugirieron cierta asociación de estas entidades con una respuesta positiva. En el trabajo con pimozida, el 88% de los sujetos con tics crónicos o con TP esquizotípica respondió al tratamiento, al igual que el 22% de los pacientes sin estas entidades. En el estudio con haloperidol, los 8 casos con tics respondieron a la adición de haloperidol a la fluvoxamina. El haloperidol ofreció un beneficio marginal a los casos con tics. Con respecto a los antipsicóticos atípicos, la presencia de tics o de TP esquizotípica no se asoció en forma significativa con la mejoría de los síntomas del TOC.

En el estudio con risperidona, el beneficio no se asoció con la presencia de estos trastornos. Los trabajos con olanzapina y quetiapina no demostraron los efectos de la presencia de tics o de TP esquizotípica en la respuesta al tratamiento. En la monoterapia con clozapina, los 2 pacientes con tics crónicos no experimentaron reducción del fenómeno ni mejoraron la sintomatología del TOC.

Duración de los estudios

Los trabajos con placebo se extendieron por 4 a 8 semanas. Curiosamente, la mayor respuesta, del 71% en la experiencia con quetiapina, se registró en el ensayo de mayor duración. El hallazgo es compatible con la respuesta retrasada de los síntomas del TOC a los fármacos. Un estudio reciente de 24 semanas de duración que comparó fluoxetina con sertralina demostró que el tiempo medio de respuesta fue de 16 semanas. Los autores consideran que los nuevos estudios deberían considerar experiencias de mayor duración para determinar si una proporción mayor de pacientes responden a la terapia.

En los estudios controlados, las dosis finales medias de los antipsicóticos ascendieron a 6.2 mg/d (haloperidol), 2.2 mg/d (risperidona), 11.2 mg/d (olanzapina) y 91 mg/d (quetiapina).

Estas dosis fueron inferiores a las recomendadas en la actualidad para trastornos psicóticos. Por otra parte, el espectro de dosis del haloperidol fue superior al de las recomendaciones actuales. Los efectos adversos extrapiramidales y la acatisia fueron tratados con benzotropina y propanolol en el ensayo con haloperidol. Ningún participante debió abandonar el tratamiento debido a reacciones colaterales.

Con respecto a los antipsicóticos atípicos, no se produjeron efectos adversos extrapiramidales. Las reacciones colaterales más frecuentes asociadas con la risperidona comprendieron aumento del apetito, sedación e inquietud. Por otra parte, 2 sujetos tratados con olanzapina abandonaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Por último, los sujetos que recibieron quetiapina experimentaron náusea, sedación y mareos.

Aumento de los síntomas del TOC con antipsicóticos atípicos

Varios informes revelaron que los antipsicóticos atípicos indujeron o exacerbaron los síntomas del TOC. Las descripciones de inducción o empeoramiento del cuadro clínico se produjeron en pacientes con un trastorno psicótico primario. En la mayoría de los casos, las obsesiones, de carácter transitorio, surgieron entre los 3 y 15 meses posteriores al inicio del tratamiento. Si bien la olanzapina y la risperidona exacerbaban los síntomas del TOC, la frecuencia del fenómeno y la intensidad de los síntomas fueron superiores con la clozapina.

El mecanismo bidireccional de los antipsicóticos atípicos en el TOC se debería en parte a la ocupación de los receptores de dopamina (D_2) y serotonina ($5-HT_2$) por esta clase de agentes. Los antipsicóticos atípicos producen niveles elevados de antagonismo $5-HT_2$ con bajas dosis, mientras que se necesitan dosis relativamente elevadas para producir antagonismo D_2 importante. Dado que el antagonismo $5-HT_2$ puede inducir o exacerbar la sintomatología del TOC y que el antagonismo D_2 puede aumentar el efecto antiobsesivo de los ISRS, este último efecto de los antipsicóticos atípicos sería más pronunciado con dosis más altas.

Las limitaciones de los estudios analizados incluyeron la falta de coherencia en los criterios de respuesta, duración y diseño. Algunos trabajos no tomaron en cuenta la presencia o ausencia de tics crónicos y de trastornos de la personalidad. Se requieren nuevos estudios que investiguen la influencia de las patologías asociadas en la eficiencia de la modificación del tratamiento antipsicótico. Cabe destacar que todas las experiencias analizadas se basaron en trabajos de corta duración. En la actualidad no hay estudios controlados prolongados con antipsicóticos como terapia de mantenimiento.

Con respecto al tema de la exacerbación o inducción de sintomatología, los autores no encontraron ningún trabajo que evaluara la prevalencia del fenómeno. Los informes sobre el tema sólo describen individuos con trastornos psicóticos primarios. Estos informes sugieren que dichos pacientes experimentan mayor riesgo de provocación o exacerbación de los síntomas del TOC cuando reciben antipsicóticos atípicos. Sin embargo, se requieren estudios que evalúen de forma sistemática la prevalencia del fenómeno.

Consecuencias clínicas

Los antipsicóticos típicos y atípicos son eficaces para el tratamiento del TOC refractario. Sin embargo, debido al menor riesgo de discinesia asociado a los antipsicóticos atípicos, los autores aconsejan el empleo de estos agentes. En el caso de los pacientes con tics crónicos y TP esquizotípica, la evidencia señala la mayor eficacia de los antipsicóticos típicos. Por otra parte, los individuos con algún trastorno psicótico primario experimentan mayor riesgo de inducción o exacerbación de la sintomatología con la administración de antipsicóticos. Para finalizar, la experiencia de los autores indica que la estrategia de combinación de antipsicóticos es una opción útil en el tratamiento del TOC refractario.

5 - Aripiprazol: Un Nuevo Antipsicótico Atípico con un Perfil Farmacológico Único

Davies MA, Sheffler DJ y Roth BL

Departments of Biochemistry, Psychiatry and Neurosciences, Case Western Reserve University Medical School, Cleveland, EE.UU.

[Aripiprazole: A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a Uniquely Robust Pharmacology]

CNS Drug Reviews 10(4):317-336, 2004

Este fármaco posee acciones únicas, que lo hacen apropiado para tratar la esquizofrenia y trastornos relacionados.

Introducción

Alrededor del 1% de la población estadounidense padece esquizofrenia, un trastorno mental crónico que se caracteriza por la presencia de síntomas positivos (delirios y alucinaciones), negativos (retraimiento social, escasa higiene y falta de motivación) y déficit cognitivos. A lo largo de los últimos cincuenta años, hubo dos momentos clave en el desarrollo de los fármacos antipsicóticos. En 1952 se introdujo la clorpromazina, fármaco que actúa a través del antagonismo de los receptores D_2 , la cual se transformaría en el estándar de referencia del tratamiento antipsicótico. Aunque efectivos para tratar los síntomas positivos, todo el grupo de antipsicóticos clásicos (clorpromazina, haloperidol y flufenazina) no lo son para los síntomas negativos y el tratamiento de los déficit cognitivos. Además, debido al bloqueo D_2 , estas drogas pueden inducir efectos extrapiramidales crónicos e hiperprolactinemia. El otro hito ocurrió con la introducción de la clozapina, que si bien fue sintetizada en 1958 no fue aprobada en los EE.UU. hasta fines de la década del 80. La clozapina es el antipsicótico atípico estándar y su diferencia con los clásicos es que este fármaco exhibe una afinidad muy débil por los receptores D_2 y alta por los receptores $5-HT_{2A}$. Con la excepción de la quetiapina, todos los antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona y ziprasidona) poseen relaciones de afinidad $5-HT_{2A}/D_2$ mayores que 10. Estos fármacos han mostrado ser eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Si bien no poseen el perfil de efectos adversos de los clásicos, algunos de ellos pueden provocar aumento de peso y prolongación del intervalo QT (despolarización cardíaca retardada que puede devenir en fibrilación ventricular).

En noviembre de 2002, el aripiprazol fue aprobado en EE.UU. para el tratamiento de la esquizofrenia. Este fármaco ha sido descrito como el primer antipsicótico atípico de nueva generación, ya que presenta un perfil farmacológico único, un baja relación de afinidad $5-HT_{2A}/D_2$ y un perfil de efectos adversos diferente del de los demás antipsicóticos.

Farmacodinamia

Actividad sobre el receptor de la dopamina (DA): Los estudios de afinidad indican que el aripiprazol posee una alta afinidad por los receptores D_2 y D_3 , moderada para el D_4 y baja para los receptores D_1 y D_5 . Los estudios funcionales han mostrado que la droga puede ejercer acciones agonistas o antagonistas sobre el receptor D_2 , es decir que exhibe un perfil agonista parcial. Si bien tiene alta afinidad por los receptores D_2 , posee una baja eficacia intrínseca.

El fármaco ha sido caracterizado como un "estabilizador del sistema dopaminérgico" ya que los estudios *in vivo* han mostrado que reduce la liberación de dopamina a través del agonismo presináptico y ejerce acciones antagonistas D_2 sobre los receptores postsinápticos. Muchos estudios *in vivo* mostraron que el aripiprazol suprime los niveles séricos de prolactina en los seres humanos, un efecto probablemente

mediado por su agonismo parcial D_2 . Se ha observado que las dosis de 20 o 30 mg/día no aumentan los niveles de prolactina.

Actividad sobre el receptor serotoninérgico (5-HT): Utilizando técnicas recombinantes se encontró que el aripiprazol presenta la afinidad más elevada por los receptores $5-HT_{2B}$, una afinidad significativa para los $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ y $5-HT_7$, y baja para los $5-HT_{1B}$, $5-HT_{3}$, $5-HT_{5A}$ y $5-HT_6$. Los estudios funcionales han comunicado que este fármaco es un agonista parcial $5-HT_{1A}$ potente, agonista parcial leve para los receptores $5-HT_{2C}$ y $5-HT_7$, y antagonista funcional de los $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$ y $5-HT_6$.

Actividad sobre otro tipo de receptores: Se ha mostrado que el aripiprazol tiene una afinidad modesta por los receptores H_1 histaminérgicos y alfa-1 adrenérgicos, lo que podría explicar la leve propensión de la droga a inducir aumento de peso en el corto plazo.

Supuestos mecanismos de acción: Muchos grupos de investigadores han evaluado la variedad de hipótesis en cuanto a la atipicidad del fármaco, en un intento por comprender las acciones del aripiprazol sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. El más importante ha sido el análisis de su acción agonista parcial dopaminérgica y la posibilidad de que ejerza acciones dopaminérgicas selectivamente y no selectivamente funcionales. Otro modelo estudiado y que provee una explicación relativamente unificada es la de la "velocidad de disociación rápida", en virtud de la cual los fármacos con baja afinidad por el receptor presentan velocidades de disociación aceleradas. Sin embargo, la afinidad del aripiprazol por los receptores D_2 es extremadamente alta, hecho no coherente con el enunciado de esta teoría.

Farmacocinética

Las vidas medias de eliminación del aripiprazol y de su metabolito más importante, el dehidro-aripiprazol, son de 75 y 95 horas, respectivamente. El fármaco se administra en forma oral a razón de una tableta diaria. Ni el momento de administración ni las comidas afectan el metabolismo de la droga. Las dosis efectivas oscilan entre 10 y 30 mg.

El aripiprazol es metabolizado principalmente por los sistemas citocromo P450 3A4 y 2D6 hepáticos y su vida media de eliminación terminal varía entre 48 y 68 horas. La depuración del dehidro-aripiprazol se reduce en los ancianos aproximadamente un 20% en comparación con los sujetos más jóvenes. Alrededor del 8% de los individuos de raza blanca son metabolizadores lentos, mientras que el resto lo son rápidos. No se requieren ajustes de dosis según edad, sexo o tabaquismo, así como tampoco en individuos con alteraciones renales o hepáticas.

Un estudio evaluó la seguridad y dosis óptimas de la droga en función del peso corporal en niños y adolescentes:

1 mg/día con menos de 25 kg de peso, 2 mg/día para 25-50 kg, 5 mg/día para 50-70 kg y 10 mg/día para aquellos con más de 70 kg.

Interacciones medicamentosas

Debido a que el ketoconazol y la nefazodona son inhibidores del CYP3A4 y la quinidina, fluoxetina y paroxetina lo son del CYP2D6, debe reducirse la dosis del aripiprazol a la mitad cuando se administren concomitantemente estas drogas.

Por otro lado, dado que la carbamazepina y la fenitoína son inductores del CYP3A4, y que pueden disminuir los niveles plasmáticos del aripiprazol, se debe realizar un ajuste de dosis observando la respuesta clínica a los respectivos fármacos.

Eficacia clínica

Esquizofrenia y trastornos relacionados: Distintos estudios de corta duración mostraron que el aripiprazol es tan eficaz como el haloperidol en reducir los síntomas positivos y negativos evaluados con las escalas PANSS y CGI-S. La mejoría de las medidas de eficacia evaluadas ocurrieron dentro de una semana, manteniéndose por otras 4 semanas adicionales.

Otros estudios mostraron una eficacia similar a la de risperidona y olanzapina, pero respecto de esta última resultó superior en cuanto al mejoramiento de algunas funciones cognitivas.

La esquizofrenia generalmente se presenta durante la adolescencia tardía o la adultez temprana y a la fecha se realizó solamente un estudio piloto que evaluó la eficacia y seguridad del aripiprazol en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. En dicho estudio se observó que el aripiprazol mejoró significativamente esta condición a través de todas las dosis evaluadas, aunque el diseño abierto del ensayo limitó su impacto potencial.

Otros estudios a largo plazo concluyeron que este fármaco aumenta el tiempo para alcanzar la recaída, indicando lo sostenido de la eficacia de la droga en pacientes estables con esquizofrenia crónica.

Trastornos del ánimo: A la fecha existen dos estudios que indicaron que el aripiprazol es efectivo y bien tolerado en pacientes con manía bipolar aguda. En ambos, los datos mostraron un alto nivel de adhesión al tratamiento, hallazgos muy importantes ya que las terapias convencionales se caracterizan por una tasa importante de no cumplimiento por parte de los pacientes. Por lo tanto, este fármaco es efectivo como agente único en la manía aguda con una eficacia similar a la del haloperidol en dosis flexibles, pero moderadamente altas.

Otros trastornos: Se han llevado a cabo distintos estudios en patologías tales como la anorexia nerviosa, la psicosis relacionada con las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la enfermedad de Asperger, en adolescentes con trastornos de conducta y las secuelas conductuales de niños que sufrieron un traumatismo cerebral grave, con resultados variables.

Estudios llevados a cabo en animales compararon los perfiles de seguridad del aripiprazol con los del haloperidol mostrando que el primero induce menos extrapiramidalismos que el antipsicótico típico. Los datos de los ensayos clínicos de fase III de corto y largo plazo indicaron que este fármaco es seguro y bien tolerado cuando es administrado en dosis de 30 a 90 mg diarios.

Eventos adversos y efectos colaterales: Se realizaron estudios de corta duración (4-6 semanas) en los que se compararon los efectos del aripiprazol con haloperidol y placebo en los que se observaron tasas de eventos similares a las del placebo, entre ellos agitación, ansiedad, náuseas e insomnio, los que son provocados por el agonismo parcial de la droga sobre los receptores D_2 , todos con una relativa baja frecuencia.

Otros estudios indicaron acatisia, taquicardia, mareos, hipotensión postural, nerviosismo, somnolencia, efectos que fueron en sí leves a moderados. Con muy baja frecuencia se ha comunicado prolongación del intervalo QTc e hiperprolactinemia.

Estrategias de reemplazo: Un estudio que evaluó tres estrategias de reemplazo de fármacos, iniciación inmediata del aripiprazol y suspensión del antipsicótico recibido; iniciación inmediata y disminución gradual del antipsicótico; y aumento de la dosis del aripiprazol y disminución gradual de la del antipsicótico, mostró que las tres por igual resultaron seguras y bien toleradas.

6 - Falta de Evidencia de Apnea del Sueño en Niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad



Cooper J, Tyler L, Wallace I y Burgess KR

Peninsula Private Sleep Laboratory, Department of Critical Care, Manly District Hospital, Manly; University of Sydney, Glebe, Australia

[No Evidence of Sleep Apnea in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder]

Clinical Pediatrics 43(7):609-614, Sep 2004

No hubo alteraciones del sueño en los niños con ADHD que pudiesen ser responsables o contribuir con este trastorno.

Introducción

Los trastornos del sueño se asociaron con alteraciones en el estado de ánimo y en el rendimiento cognitivo en los adultos y niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y ronquidos. Los niños con un mayor índice de despertares nocturnos pueden manifestar hiperactividad relacionada con deterioro cognitivo durante el día, típicos del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD). Además, diversos estudios demostraron que los puntajes asignados por los padres a las anomalías del sueño en pacientes pediátricos con diagnóstico de ADHD fueron significativamente más altos en comparación con los niños sin el trastorno pero estos datos no fueron avalados por los estudios polisomnográficos. Los autores postularon que los niños con ADHD pueden tener un componente de apnea del sueño causante de despertares nocturnos y que se manifiesta o contribuye con las conductas del ADHD durante el día. Si esto se demuestra, el tratamiento para el SAOS podría mejorar la calidad del sueño y, por ende, las dificultades en la conducta y en el aprendizaje. El objetivo de este ensayo fue evaluar la posible relación entre los trastornos del sueño de tipo obstructivo y el ADHD.

Métodos

Participaron del estudio 18 niños con diagnóstico de ADHD de entre 6 y 16 años (3 mujeres y 15 varones, con una edad promedio de 10.5 ± 3 años) y 20 niños sin ADHD de 4 a 16 años (9 mujeres y 11 varones, con una media de edad de 10 ± 3.9 años). El diagnóstico de ADHD se basó en los criterios del DSM-IV y en una escala para inatención e hiperactividad derivada del DSM-IV. Todos los diagnósticos se realizaron por un psicólogo clínico con experiencia en la patología mediante pruebas psicométricas estándar. Aquellos niños con ADHD tratados con medicación estimulante la suspendieron al menos 24 horas antes del estudio.

Se midió la resistencia nasal y el flujo nasal en cada narina por medio de rinometría anterior antes y después de la aplicación de un descongestivo nasal para evaluar la posibilidad de un factor de confusión significativo debido a que la obstrucción nasal predispone al SAOS.

Todos los participantes fueron evaluados por el mismo médico neumonólogo para excluir anomalías anatómicas de la vía área nasal y la faringe. La nariz se examinó mediante un espéculo nasal y una luz, en tanto que la boca con un depresor de la lengua y una luz. Se registró como normal algún grado de aumento de las amígdalas, a menos que llegasen a la línea media. Todos los niños fueron sometidos a un estudio polisomnográfico nocturno con un sistema de registro de 16 canales para detectar las diversas señales fisiológicas. Nueve electrodos se colocaron una hora antes de que se fueran a dormir, 4 de ellos permitieron la obtención del electroencefalograma (EEG), 3 del electrooculograma y 2 del electromiograma mentoniano.

Se registraron las siguientes señales respiratorias: pletismografía torácica y abdominal, electromiografía



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

diafragmática, flujo nasal y resistencia de la vía aérea superior. Los ronquidos se midieron por medio de un micrófono en el área laríngea de la garganta, la saturación de oxígeno se valoró continuamente mediante un oxímetro de pulso, el dióxido de carbono transcutáneo también se midió en forma continua y se realizó un electrocardiograma. Para el análisis de la arquitectura del sueño se consideraron 5 estadios de sueño, que comprendieron el sueño REM (movimientos oculares rápidos) y las etapas 1 a 4 de sueño no REM, de acuerdo con los criterios estándar en los adultos debido a que lo permite la maduración neurológica de los niños mayores de 6 años. Los eventos respiratorios se clasificaron como hipopneas, apneas o resistencia de la vía aérea superior.

La hipopnea obstructiva se definió como la reducción de al menos el 50% en el flujo aéreo o esfuerzo respiratorio basales durante dos o más ciclos respiratorios (usualmente de al menos 6 segundos), con desaturación del 3% o más o despertares en el EEG dentro de dos respiraciones finales. La apnea obstructiva se clasificó como el cese completo del flujo aéreo durante dos o más ciclos respiratorios, con desaturación del 3% o más o despertares en el EEG dentro de dos respiraciones finales. El esfuerzo se determinó en los canales torácicos y abdominales. La resistencia de la vía aérea superior al despertar se definió como el despertar en el EEG seguido por limitación al flujo aéreo o incremento en el esfuerzo respiratorio. Los eventos centrales se clasificaron como el cese completo del flujo aéreo durante dos o más ciclos respiratorios, con ausencia completa de esfuerzo respiratorio en la pletismografía inductiva torácica y abdominal y electromiografía diafragmática, con desaturación del 3% o más, o despertares en el EEG dentro de dos respiraciones finales.

En cuanto a la metodología estadística, la comparación entre los niños con ADHD y los utilizados como grupo control se realizó mediante la prueba de la t no pareada, de dos colas. Todos los datos se expresaron como media \pm desvío estándar. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ para la comparación antropométrica, mientras que para los resultados de la polisomnografía y de la resistencia nasal la significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.01$.

Resultados

Las pruebas psicométricas confirmaron que los niños con ADHD cumplieron los criterios diagnósticos para este trastorno, mientras que los del grupo control no lo hicieron. No hubo anomalías físicas de la nariz y la faringe en ambos grupos y tampoco diferencias en las medias de la resistencia nasal y el flujo nasal en cada narina antes y después de la administración del descongestivo nasal. No hubo diferencias en la arquitectura del sueño entre ambos grupos.

La media de la latencia del sueño REM fue mayor en los niños con ADHD (135.3 \pm 49.3 minutos) comparado con el grupo control (123.4 \pm 35.5 minutos), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.5$). Hubo gran variabilidad en la latencia del sueño REM dentro de ambos grupos (de 61 a 207.5 minutos en los niños con ADHD y de 72 a 203.5 minutos en el grupo control). Si bien los pacientes con ADHD durmieron más tiempo en posición supina en comparación con el grupo control (59.3% *versus* 41.3%, respectivamente), no hubo diferencias significativas en los eventos respiratorios o en la desaturación de oxígeno. La polisomnografía mostró que el índice de despertares en los niños con ADHD fue de 9.8 \pm 3.9 por hora y en el grupo control fue de 10.2 \pm 3.1 por hora (límite superior de lo normal en adultos: 10 por hora), aunque la diferencia no fue significativa. Los índices apnea/hipopnea también fueron normales en ambos grupos (1 \pm 2.4 por hora *versus* 0.6 \pm 0.9 por hora, respectivamente).

Discusión

Comentan los autores que no hubo diferencias entre los niños con ADHD y el grupo control en las variables indicadoras de

SAOS en la polisomnografía nocturna. La contradicción entre la percepción de los padres sobre la presencia de trastornos del sueño en sus hijos con ADHD y los datos de la polisomnografía no se dilucidaron. El aumento en la resistencia nasal o las anomalías estructurales de la vía aérea superior pueden ser factores de confusión, pero no hubo diferencias significativas en ambos grupos en las medias de la resistencia nasal y el flujo nasal ni antes ni después de la administración del descongestivo. Si bien la nariz, la boca y la faringe sólo se examinaron clínicamente sin radiografías, no hubo alteraciones en ninguno de los dos grupos.

En conclusión, a pesar de las diferencias en las pruebas psicométricas entre los niños con ADHD y el grupo control, no se detectaron alteraciones del sueño en el grupo de ADHD que pudiesen ser responsables o contribuir con este trastorno.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat042/05222010.htm

7 - Duloxetina en el Tratamiento de la Depresión: Estudio a Doble Ciego, Controlado con Placebo en Comparación con Paroxetina

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ y colaboradores

Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianápolis, EE.UU.

[*Duloxetine in the Treatment of Depression: A Double-Blind Placebo-Controlled Comparison with Paroxetine*]

Journal of Clinical Psychopharmacology 24(4):389-399, Ago 2004

La duloxetina mostró ser efectiva, segura y tolerada tan adecuadamente como la paroxetina.

Introducción

La depresión es la tercera enfermedad más costosa e incapacitante en los Estados Unidos. Un tercio de los pacientes que reciben antidepresivos abandonan el tratamiento debido los efectos colaterales que estos fármacos presentan. Sólo el 30% de los sujetos obtiene la remisión de los síntomas con el primer antidepresivo elegido. Los tratamientos actuales considerados de primera elección, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no exhiben una mayor eficacia terapéutica que los antidepresivos tricíclicos, pero son mejor tolerados. Diferentes fuentes sugieren que las terapias que combinan acciones serotoninérgicas y noradrenérgicas pueden constituir tratamientos más efectivos que aquellas que actúan a través de un solo neurotransmisor.

Para muchas personas, los síntomas físicos de la depresión son tan importantes como los emocionales en la génesis de la incapacidad. Alrededor del 80% de los pacientes deprimidos se presentan con síntomas físicos y el 60% con dolores que incluyen cefaleas, dolores de espalda, epigastrialgias y mialgias difusas. De hecho, el dolor es el signo de presentación en muchos pacientes con depresión.

Los síntomas físicos de esta enfermedad fueron ignorados en la mayoría de los ensayos clínicos realizados con antidepresivos, a pesar de haber sido identificados 30 años atrás como un componente significativo de la depresión al momento de la presentación. Además, la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA) son moduladores del dolor en las vías algéscas descendentes de la médula espinal y los antidepresivos más eficaces para tratar cuadros dolorosos como el dolor neuropático actúan sobre estos dos neurotransmisores. La duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación de

5-HT y NA y produce aumentos significativos de la concentración extracelular de estas aminas en el hipotálamo y la corteza frontal de la rata. Carece de actividad significativa sobre los receptores histaminérgicos 1, alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos, dopaminérgicos 2, serotoninérgicos 1A, 1B, 1D, 2A, 2C y opioides. Posee una vida media de 12 horas en el compartimento periférico en donde se metaboliza a metabolitos inactivos.

Estudios previos mostraron que la duloxetina en dosis de 60 mg/día producía un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, de la frecuencia cardíaca y otros eventos adversos, como boca seca y sudoración, los que probablemente se relacionen con la actividad de la NA. El presente estudio de registro se realizó con el fin de determinar la eficacia y seguridad de la duloxetina para ser presentado ante las autoridades regulatorias correspondientes.

Material y métodos

En este estudio, de diseño aleatorizado, a doble ciego, se evaluaron dos dosis de duloxetina (40 y 80 mg/día, n = 86 y 91, respectivamente) en comparación con placebo (n = 89) y paroxetina 20 mg/día (n = 87). Los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor definido por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición y confirmado con la *Mini-International Neuropsychiatric Interview*.

Los parámetros de eficacia primaria fueron la *Hamilton Depression Rating Scale* de 17 puntos, escalas visuales análogas para el dolor, las escalas *Clinical Global Impression-Severity*, *Patient's Global Impression-Improvement* y *Quality of Life in Depression*. La seguridad se evaluó a través de las tasas de abandono, de eventos adversos, signos vitales y estudios de laboratorio.

Resultados

La duloxetina 80 mg/día fue superior al placebo en la escala de Hamilton con un cambio promedio total de 3.62 puntos (IC95 1.38-5.86; p = 0.002). En dosis de 40 mg/día también resultó superior al placebo en 2.43 puntos (IC95 0.19-4.66; p = 0.034), mientras que la paroxetina no (1.51 puntos; IC95 -0.55-3.56; p = 0.150). La duloxetina 80 mg/día fue superior al placebo en los demás parámetros estudiados, incluyendo la escala de gravedad del dolor y superior a la paroxetina en la escala de Hamilton de depresión de 17 puntos (2.39 puntos; IC95 0.14-4.65; p = 0.037) y en la probabilidad estimada de remisión (57% para la duloxetina, 34% para la paroxetina; p = 0.022).

El único evento adverso para la duloxetina 80 mg/día con diferencia significativa comparada con la paroxetina fue el insomnio (19.8% y 8.0%, respectivamente; p = 0.031). La incidencia de hipertensión arterial no fue afectada por ningún tratamiento.

Discusión

Eficacia

Este estudio mostró que la duloxetina fue efectiva en el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor. En el parámetro de eficacia primaria la duloxetina 80 mg/día fue superior a la paroxetina 20 mg/día. Sin embargo, el objetivo primario del protocolo no fue comparar los tratamientos activos. La dosis de paroxetina fue seleccionada en virtud de lo frecuente de su prescripción, aprobación y eficacia demostrada.

Uno de los objetivos de la terapia antidepresiva es la obtención de la remisión. La duloxetina 80 mg/día produjo una probabilidad de remisión estimada del 57% a las 8 semanas de tratamiento, significativamente superior al placebo y más elevada que las tasas comunicadas para la mayoría de los otros antidepresivos. Los resultados de eficacia mostraron asimismo que menos pacientes tratados con cualquier dosis de duloxetina abandonaron el estudio debido a la percepción de la falta de eficacia en comparación con placebo. Además, la duloxetina redujo los síntomas de ansiedad cuantificados por

las escalas de ansiedad de Hamilton y a dosis de 80 mg/día los pacientes manifestaron una significativa mejoría de la calidad de vida en relación al placebo. También se redujeron las visitas de los pacientes al médico por cualquier motivo.

Seguridad y tolerabilidad

El aumento clínicamente poco importante, aunque estadísticamente significativo, de la frecuencia cardíaca observado en el grupo medicado con duloxetina 80 mg/día quizá refleje la inhibición de la recaptación de NA. En el grupo que recibió 40 mg/día se observó un pequeño aumento de la presión arterial diastólica que no se observó en los medicados con 80 mg/día. Lo que supone que no es un efecto clínicamente significativo de la duloxetina. Asimismo, en este último grupo se mostró una pequeña y estadísticamente significativa pérdida de peso en comparación con los pacientes asignados a placebo.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, como la paroxetina, son conocidos por causar trastornos en la esfera sexual, pero la tasa de disfunción sexual observada para la duloxetina fue más baja que la de los tratados con paroxetina.

Limitaciones

En la mayor parte de los ensayos clínicos de eficacia y seguridad los pacientes son seleccionados sin condiciones comórbidas y con poca medicación concomitante. Por lo tanto, la generalización de los resultados a los pacientes externos típicos es un tanto limitada. En este estudio, la gravedad del trastorno depresivo para la inclusión en ellos fue menor que la de otros ensayos publicados (15 vs. 18-20 puntos en la escala de Hamilton de depresión).

Otra limitación fue la falta de inclusión de pacientes internados. De esta manera, si los hallazgos positivos de significación estadística respecto de la eficacia y seguridad son potencialmente importantes, deberían siempre interpretarse en virtud de la significación clínica de la magnitud de la diferencia observada. Por el contrario, la falta de significación estadística es menos importante cuando los análisis muestran un poder bajo.

Además, este estudio empleó un diseño de dosis fijas, lo cual no refleja la práctica clínica típica y probablemente resulte en una eficacia aparente menor para todos los tratamientos activos que si se hubiesen utilizado ajustes de dosis óptimos para cada paciente. Por último, estos datos se relacionan únicamente con el tratamiento del cuadro agudo y el trastorno depresivo mayor requiere terapias de largo plazo.

Conclusiones

La duloxetina, un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina demostró ser efectivo en el tratamiento de los síntomas emocionales del trastorno depresivo mayor y el dolor asociado. El tratamiento de ambos tipos de síntomas quizá contribuya de alguna manera a las elevadas tasas de remisión observadas en este estudio. La duloxetina mostró ser segura y tolerada tan adecuadamente como la paroxetina.

Se necesitan estudios más prolongados para evaluar si las altas tasas de remisión y la seguridad observadas con esta droga se mantienen en el largo plazo. Además, los efectos sobre el dolor asociado a la depresión deberían estudiarse en otras condiciones algésicas no asociadas con dicho estado para determinar si el fármaco posee un efecto directo sobre el dolor persistente.

8 - Síntomas Conductuales y Psicológicos de la Demencia en los Países en Vías de Desarrollo



Ferri CF, Ames D, Prince M y colaboradores

Section of Epidemiology, Institute of Psychiatry, Londres; Department of Psychiatry, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia

[Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Developing Countries]

International Psychogeriatrics 16(4):441-459, Dic 2004

Las características clínicas y su impacto en los cuidadores del paciente varían entre distintas regiones estudiadas.

Introducción

Los síntomas de la demencia pueden dividirse en dos grandes grupos: el deterioro de la función cognitiva, y los síntomas conductuales y psicológicos. La denominación "síntomas conductuales y psicológicos de la demencia" (SCPD) ha tenido gran aceptación desde que fue propuesta. Se la define como los síntomas producidos por la alteración de la percepción, del contenido del pensamiento, del humor o de la conducta, que frecuentemente ocurren en los pacientes que presentan demencia. A pesar de que dos tercios de la población que padece demencia vive en los países en vías de desarrollo se conoce muy poco sobre la manifestación de estos síntomas en estos individuos.

La prematura internación, el aumento en el costo de salud, la carga para la persona que cuida al paciente y la mala calidad de vida asociada a estos síntomas demandan que se deba prestar una mayor atención al problema.

En el presente trabajo los autores informan sobre estos síntomas de la demencia expresados por pacientes de 21 centros en 17 países en vías de desarrollo y presentan la hipótesis de que los SCPD son predictores independientes de la carga que soporta la persona que cuida al paciente luego de ajustar esta variable por la gravedad de la demencia en esta población.

Métodos

Los 21 centros que contribuyeron con datos son miembros del *10/66 Dementia Research Group*. Se trata de 14 centros en Latinoamérica, 4 de la India, 2 de China y 1 de África. En cada uno de ellos se reclutaron los participantes con demencia que vivían en la comunidad y en sus hogares. La persona más directamente responsable del cuidado del paciente debía estar de acuerdo en actuar como informante. A cada uno de los participantes se les confirmó el diagnóstico clínico de demencia acorde a los criterios del DSM-IV y finalmente se incluyó en el estudio sólo a aquellos que fueron clasificados dentro de las categorías de demencia leve o moderada.

Se realizó una evaluación de la función cognitiva por medio del *Community Screening Interview for Dementia*, mediante entrevistas tanto al paciente como al informante. Se evaluó el impacto de la enfermedad en la persona responsable del cuidado del enfermo utilizando un modelo de entrevista denominado *Zarit Burden Interview*. La presencia de síntomas psicológicos se evaluó por medio del cuestionario *Geriatric Mental State*, que valora la presencia y gravedad de los síntomas del deterioro cognitivo, de psicosis, de trastornos afectivos y de ansiedad. También se elaboró un cuestionario para la persona responsable del cuidado del paciente evaluando los aspectos positivos y negativos de la situación. Los síntomas de demencia se midieron por la presencia de agitación, agresión, vocalizaciones repetidas, deambulación sin rumbo, trastornos del sueño e incontinencia.

La frecuencia de SCPD se presentó para cada una de las siguientes 4 regiones: India y Sur de Asia; China y SE de Asia; Latinoamérica y el Caribe, y África. La presencia de síntomas conductuales se asoció con las características demográficas de los participantes y con las características clínicas de la demencia.

Se comparó el efecto producido por estos sin or con el efecto de otros indicadores de gravedad clínica.

Resultados

Distribución de los SCPD

Se contó con datos de 555 participantes (87 indios, 387 latinoamericanos, 61 chinos y 20 africanos) y sus informantes. De estos últimos, 38% eran cónyuges, 42% hijos, 8% yernos o nueras y 13% tenían otro tipo de relación. El 70.9% de los pacientes con demencia presentó al menos un síntoma conductual y el 16.3% presentó tres o más. Las vocalizaciones repetidas fueron el síntoma más frecuente en Latinoamérica, en tanto que la agitación, el deambular, la incontinencia y los trastornos del sueño fueron más comunes en la India. La presencia de agresividad fue similar en todas las regiones. El 49.5% de los pacientes con demencia presentó uno o más síndromes psiquiátricos asociados. La depresión fue el más común (43.8%), seguido por trastornos de ansiedad (14.2%), psicosis esquizoide/paranoide (7.6%), neurosis obsesiva (3.6%) y neurosis hipocondríaca (0.9%). Los 3 síndromes más frecuentes se presentaron en menor proporción en China y más comúnmente en Latinoamérica. Se encontró un marcado efecto de la región en la cantidad de síndromes psicológicos identificados, con una mayoría en Latinoamérica, seguida de la India y con el menor número en China.

Los informes de síntomas conductuales no se asociaron con alguna característica especial de los responsables del cuidado del paciente. Los pacientes casados o con educación primaria completa se asociaron con una mayor probabilidad de presentar uno más de dichos síntomas.

En el análisis univariado, un mayor deterioro cognitivo, la presencia de psicosis esquizoide/paranoide, depresión, trastornos de ansiedad y uno o más síntomas conductuales se asoció con un mayor puntaje en la evaluación de la carga soportada por el responsable del paciente. La presencia de trastornos de ansiedad y psicosis esquizoide/paranoide se asoció independientemente con la carga sobre el cuidador, pero la depresión no tuvo un efecto independiente.

En el análisis de las respuestas de los informantes se encontró que el deterioro cognitivo fue citado ocasionalmente como un problema particular, pero los síntomas conductuales derivados de éste fueron considerados un problema más importante para el cuidador. En pocos casos se identificó al impedimento funcional como un problema mayor. Los SCPD se identificaron como el factor principal de preocupación. Los cuidadores informaron que la carga asociada al manejo de estos síntomas se relacionó también con la falta de apoyo de los miembros de la familia y con la carga económica que representaba para ellos. En algunos casos se informaron sentimientos de culpa y vergüenza.

Discusión

De los 555 pacientes con demencia, 70.9% presentaron síntomas conductuales asociados a esta patología. Se encontraron diferencias regionales en lo que respecta a la conducta individual de los pacientes, en la proporción en que se presentaron estos síntomas y en el porcentaje de sujetos que presentó síndromes psicológicos asociados, con una mayoría en los países de Latinoamérica. Esto último puede deberse tanto al impacto que tienen los factores culturales en la respuesta de los pacientes al entrevistador como también a verdaderas diferencias en la prevalencia de estas patologías. Los síntomas conductuales fueron informados con mayor frecuencia cuando el paciente era casado, tenía un mejor nivel de educación y era más joven. Estas diferencias se deben más probablemente a una mayor capacidad de determinar la presencia de estos síntomas que a diferencias en su prevalencia. Según los autores, el presente estudio tiene ciertas debilidades en su metodología, ya que los participantes no constituían una muestra representativa de todos los casos de la población estudiada. Factores que afectan la capacidad de reconocer los casos de demencia, como educación, clase social y ubicación geográfica, pueden haber tenido cierta influencia en algunos centros de salud. El cuestionario utilizado

para evaluar los síntomas psicológicos no es de los más específicos y pudo haber llevado a una menor estimación de la prevalencia. Dentro de los puntos fuertes del estudio destacan la capacitación del personal, la cuidadosa traducción y adaptación de las herramientas de diagnóstico a los diferentes países y culturas, y el diagnóstico de los casos de demencia según criterios internacionales. Este estudio representa el primer análisis sistemático de los SCPD asociados a la demencia en los países en vías de desarrollo.

Los SCPD tienen una gran importancia tanto para los sujetos con demencia como para sus cuidadores. La alta prevalencia de depresión refleja que los pacientes con síntomas depresivos tienen mayores probabilidades de ser clasificados como casos sindrómicos, pero también indica que presentar demencia en los países en desarrollo, especialmente en América Latina, genera probablemente angustia y tristeza en una cantidad importante de pacientes.

La gran carga que soportan los responsables directos de la salud del paciente revelada en este estudio pone en duda la creencia simplista de que el cuidado de un paciente con demencia resulta más fácil en los países en vías de desarrollo debido a la existencia de familias más numerosas, un medio ambiente menos complejo y una mayor tolerancia social. Al igual de lo que sucede en los países desarrollados, los SCPD de los pacientes con demencia se asocian fuertemente y en forma independiente con el impacto en el cuidador aun después de ajustarse por el efecto del deterioro cognitivo. Cierta parte de esta carga parece deberse a la falta de comprensión y de conciencia por parte de los familiares de que la demencia es una patología y que sus síntomas se deben a trastornos médicos y no a una mala conducta deliberada del paciente.

La demencia representa un desafío para la salud pública en los países en vías de desarrollo a medida que sus poblaciones sufren rápidos cambios demográficos. Los servicios de salud deberían aspirar a manejar adecuadamente este tipo de problemas. Cualquier tipo de intervención debe priorizar la capacitación del personal de la salud tanto en el nivel primario como secundario de atención, para poder brindar a la comunidad una evaluación y un tratamiento adecuados. Un primer paso sería centrar la atención en concientizar a los responsables de elaborar políticas de salud, a los profesionales de la salud, a los responsables del cuidado del paciente y a la población general.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/dat043/05427015.htm

9 - Perfil Cardiovascular de la Duloxetina, un Inhibidor Dual de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina

Thase ME, Tran PV, Wiltse C y colaboradores

Department of Psychiatry, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Cardiovascular Profile of Duloxetine, a Dual Reuptake Inhibitor of Serotonin and Norepinephrine]

Journal of Clinical Psychopharmacology 25(2):132-140, Abr 2005

La duloxetina es un antidepresivo muy efectivo y seguro en lo que respecta al perfil cardiovascular.

Muchos fármacos antidepresivos presentan efectos adversos cardiovasculares que restringen su utilización, especialmente en los ancianos y en aquellos con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Los más notorios son los antidepresivos tricíclicos (ATC), que pueden aumentar la frecuencia cardíaca, prolongar el intervalo QT, causar

hipotensión ortostática y anomalías de la conducción cardíaca. Estos fármacos pueden llegar a ser letales debido a estos efectos aun en pequeñas sobredosis.

Los nuevos fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son el tratamiento de elección para los ancianos y aquellos con enfermedades cardiovasculares previas en virtud de su mayor seguridad; sin embargo, exhiben algún riesgo cardiovascular como la bradicardia. Nuevos estudios dan cuenta de que los antidepresivos que inhiben la recaptación de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) pueden ser significativamente más efectivos que los ISRS. Sin embargo, la venlafaxina exhibe un efecto dependiente de la dosis sobre la presión arterial (PA) y con la dosis terapéutica máxima (375 mg/día) se ha reportado una incidencia de hipertensión mayor del 10%.

La duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación tanto de 5-HT como de NA, y produce aumentos significativos de la concentración extracelular de estas aminas en el hipotálamo y la corteza frontal de la rata. El fármaco carece de actividad significativa sobre los receptores histaminérgicos tipo 1, alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos, dopaminérgicos tipo 2, serotoninérgicos 1A, 1B, 1D, 2A, 2C y opioides.

Su eficacia antidepresiva ha sido establecida en 4 estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, en estos estudios de corto plazo las probabilidades de remisión para el tratamiento con duloxetina oscilaron entre el 43% y el 57%. Los estudios toxicológicos y farmacológicos preliminares indicaron que no es de esperar que la duloxetina presente efectos adversos cardíacos significativos.

Los estudios clínico-farmacológicos previos sugirieron que la duloxetina aumenta la frecuencia cardíaca y la PA, pero no produce hipotensión ortostática y carece de efectos sobre la conducción. En esta revisión se analiza la seguridad cardiovascular de la duloxetina en una vasta cohorte de pacientes con trastorno depresivo mayor.

Materiales y métodos

Se analizaron 8 ensayos controlados con placebo en los que se compararon distintas dosis de duloxetina (40, 60, 80 y 120 mg/día) con fármacos como la paroxetina y fluoxetina en tratamientos de 8 o 9 semanas de duración y que involucraron a 1 139 pacientes medicados con la droga en estudio.

Los pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión: 1) diagnóstico de trastorno depresivo mayor definido por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición; 2) edad ≥ 18 años; 3) puntaje de 15 o más en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-17) y un puntaje de 4 o más en la *Clinical Global Impression of Severity* (CGI) por aproximadamente 2 semanas; 4) ninguna condición clínica grave o mal controlada.

Los parámetros de seguridad evaluados fueron cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial y distintos intervalos electrocardiográficos. Una frecuencia cardíaca de 120 o más latidos por minuto obtenida en posición supina y un aumento de 15 o más latidos por minuto fueron considerados como clínicamente significativos. Se definió como sostenida una elevación de la PA sistólica supina mayor de 140 mm Hg o un incremento mayor o igual a 10 mm Hg en 3 visitas consecutivas o una elevación de la PA diastólica mayor o igual a 90 mm Hg o un aumento de 10 o más mm Hg.

En 4 estudios se realizaron electrocardiogramas (ECG) al inicio y al finalizar y en 3 hubo análisis cualitativos (normal vs. anormal) y cuantitativos de los intervalos PR, QRS, QT, QT corregido (Fridericia y Bazett). Los límites para el intervalo QTc fueron definidos por un valor de 450 o más milisegundos para los hombres y 470 para las mujeres y un incremento ≥ 30 ms desde basal.

Resultados

Los pacientes medicados con duloxetina exhibieron un pequeño aumento estadísticamente significativo de la frecuencia cardíaca en comparación con los que recibieron placebo (1.6 vs. -0.6 latidos/minuto) y de la PA sistólica

(1.0 vs. -1.2 mm Hg); la diferencia de la PA diastólica no fue significativa. No hubo diferencias significativas entre los medicados con duloxetina y placebo respecto de la incidencia de la elevación sostenida (3 visitas consecutivas) de la PA sistólica (duloxetina 1.0%, placebo 0.4%), diastólica (duloxetina 0.4%, placebo 0.4%) o tomados en conjunto (duloxetina 1.3%, placebo 0.8%).

Además, el efecto de la duloxetina sobre los cambios promedio de las PA diastólica y sistólica obtenidas en posición supina no difirieron significativamente en comparación con los que recibieron fluoxetina o paroxetina. Asimismo, el fármaco tampoco causó cambios significativos en relación al placebo o a las drogas de comparación respecto de cambios en los intervalos QTc, PR y QRS, a excepción de la duloxetina en dosis de 120 mg/día, la cual produjo una disminución estadísticamente significativa en los intervalos PR y QRS en relación al placebo.

Discusión

Muchos antidepresivos pueden afectar la función cardiovascular. La venlafaxina, el milnaciprán, los ATC y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden afectar la PA de un modo clínicamente significativo. Aunque el tratamiento con la duloxetina resultó en pequeñas elevaciones de la PA, no se demostró su relación con la dosis y muy pocos pacientes experimentaron aumentos clínicamente significativos.

Se ha sugerido que la capacidad de un antidepresivo de aumentar la PA proviene de la potenciación de la actividad noradrenérgica. Sin embargo, no todos los antidepresivos con actividad noradrenérgica exhiben efectos presores de relevancia. En este estudio, por ejemplo, la duloxetina no se asoció con aumentos de la PA dependientes de la dosis. Por el contrario, la venlafaxina sí los ha demostrado y es muy improbable que esta desigualdad se deba a diferencias de potencia en la inhibición de la recaptación de NA. La falta de efectos dependientes de la dosis de los ATC puede deberse en parte al bloqueo alfa-adrenérgico, el cual también produce hipotensión ortostática. Además, los ATC poseen efectos antihistamínicos que disminuyen la PA.

Debido a que tanto la duloxetina como la venlafaxina carecen de efectos alfa-adrenérgicos e histamínicos, sus diferencias presoras podrían atribuirse a desigualdades farmacocinéticas y farmacodinámicas y al hecho de que con la duloxetina no se obtienen niveles plasmáticos elevados y sí niveles cerebrales. La venlafaxina no se une significativamente a las proteínas plasmáticas (25-30%) y la duloxetina lo hace en aproximadamente un 95%. Así, una concentración muy baja de duloxetina se encuentra "libre" en el plasma de manera tal que puede ejercer efectos sobre la PA a través de mecanismos periféricos o simpaticomedulares. Por otra parte, estudios *in vitro* sugieren que la duloxetina es un inhibidor de la recaptación de NA más potente que la venlafaxina.

Muchas drogas psicótropas se asocian con la prolongación del QTc, lo cual puede llevar al desarrollo de arritmias ventriculares paroxísticas fatales. En este estudio se observó que ninguna de las dosis empleadas de duloxetina se asoció con la modificación del intervalo QTc (excepto en 1 paciente). Por lo tanto, este fármaco tiene efectos que lo hacen comparable a los ISRS. Si bien se observaron cambios en los intervalos QRS y PR con la dosis de 120 mg/día en comparación con placebo, estas diferencias no fueron clínicamente significativas.

El estudio adolece de una variedad de limitaciones. En primer lugar, los resultados deben considerarse a la luz de las dosis utilizadas de los fármacos de comparación activos. Aunque la dosis empleada de paroxetina (20 mg/día) esté aprobada, sea muy prescrita y efectiva, se acerca a la cifra más baja del intervalo autorizado. Lo mismo puede decirse respecto de la dosis empleada de fluoxetina (20 mg/día). En segundo lugar, a pesar del número elevado de sujetos estudiados, las comparaciones de los eventos considerados raros (incidencia < 1%) indudablemente carecieron de poder estadístico. Otra limitación es que se dispuso de datos ECG cuantitativos en una proporción pequeña. Además, los criterios de exclusión

limitaron el número de pacientes con enfermedad cardíaca grave, hipertensión mal controlada y arritmias.

En conclusión, los autores hallaron que el nuevo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina –duloxetina– es seguro en lo que respecta al perfil cardiovascular y, como la venlafaxina, existen pruebas de que es un antidepresivo muy efectivo. De confirmarse estas conclusiones, la duloxetina probará ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de la depresión.

10 - Comparación de los Efectos de Mirtazapina y Fluoxetina en Pacientes con Depresión Grave

Versiani M, Moreno R y Ramakers-van Moorsel CJ

Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

[Comparison of the Effects of Mirtazapine and Fluoxetine in Severely Depressed Patients]

CNS Drugs 19(2):137-146, 2005

La mirtazapina tiene igual eficacia que la fluoxetina, es bien tolerada y mejora el sueño en sujetos con insomnio.

La depresión es un problema mayor en salud pública; se estima que hacia 2020 representará la segunda enfermedad en todo el mundo. Se acompaña de alteración sustancial del desempeño social y ocupacional, de mayor patología psiquiátrica y de aumento de la mortalidad; también produce consecuencias económicas importantes. Todo ello pone de manifiesto la necesidad de disponer de tratamientos eficaces y bien tolerados.

Entre las diversas terapéuticas para pacientes con depresión se encuentra el empleo de antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Si bien algunos estudios iniciales han sugerido que los primeros son un poco más eficaces en el tratamiento de pacientes internados con depresión grave melancólica, los trabajos más recientes señalan que ambos grupos de fármacos tienen la misma eficacia. Asimismo, varias investigaciones mostraron que la fluoxetina (Fx) es eficaz en pacientes con depresión moderada a grave y que su acción antidepresiva es semejante a la de paroxetina, otro ISRS. No obstante, algunas publicaciones más nuevas sugieren que algunos fármacos de formulación más reciente son más eficaces que los ISRS en el tratamiento de la depresión.

La mirtazapina (Mz) es un antidepresivo relativamente nuevo con un mecanismo particular de acción: aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica mediante el bloqueo central de los receptores adrenérgicos alfa 2; además, bloquea los receptores centrales de serotonina 5-HT₂ y 5-HT₃. Se considera que este antagonismo serotoninérgico induce un perfil de tolerancia más favorable, dado que reduce la ansiedad y facilita el sueño. La eficacia de la Mz en depresión moderada o leve, la cual ha sido bien establecida, sería similar o superior a la de los ATC e ISRS, especialmente en las primeras semanas de tratamiento; pero aún no ha sido evaluada en pacientes con depresión grave. El objetivo del presente trabajo fue comparar la eficacia antidepresiva y la tolerabilidad de Mz y Fx en pacientes con depresión grave. Asimismo, se determinan los efectos de ambos agentes sobre la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y el sueño.

Métodos

El estudio, de diseño a doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado, de 8 semanas de duración, incluyó a pacientes de 18 a 65 años con criterios de depresión grave según el DSM-IV y un puntaje de 25 o más en las primeras 17 secciones de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS-17) al

principio y al final del período de lavado. Fueron excluidos, entre otros, los individuos con antecedente de trastorno bipolar o trastorno depresivo no especificado que presentaran esquizofrenia o síntomas psicóticos, alteraciones de la personalidad, trastornos mentales orgánicos, trastorno de ansiedad, trastorno de la alimentación, depresión posparto, epilepsia y abuso de sustancias o alcohol en los últimos 6 meses. Tampoco fueron incluidos sujetos en quienes el episodio llevaba más de 12 meses, o con falta de respuesta a dos drogas antidepressivas administradas durante 6 semanas o más.

Después de 3 a 7 días de lavado los pacientes fueron asignados a tratamiento con 15 mg diarios de Mz por la tarde o 20 mg de Fx por la mañana, por vía oral. Transcurridos 4 días la dosis de Mz se duplicó y después del día 14 pudo elevarse hasta un máximo de 60 mg por día. La dosis de Fx máxima permitida fue de 40 mg diarios, según la respuesta del paciente.

El punto primario de evaluación fue la modificación en el puntaje de la HDRS-17 después de 8 semanas de tratamiento. Los puntos secundarios incluyeron los cambios en el puntaje de la *Montgomery Ásberg Depression Rating Scale* (MADRS) y de la *Clinical Global Impression* (CGI). Asimismo, se valoró el efecto de la medicación sobre parámetros de ansiedad, sueño, calidad de vida y seguridad. La gravedad de la depresión y la calidad de vida se valoraron al inicio y en los días 7, 14, 28 y 56. Además de las escalas mencionadas, se utilizaron el *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ), el *Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (QLESQ) y el *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* (CSFQ).

Resultados

El estudio se llevó a cabo en 25 centros de Europa y 5 de América del Sur. La cohorte final en el análisis de intención de tratar estuvo integrada por 292 pacientes: 145 fueron asignados a Fx y 147 a Mz. El 7.5% interrumpió el estudio por falta de eficacia (n: 22, 10 tratados con Mz y 12 con Fx). Además, 4 pacientes de cada grupo abandonaron prematuramente el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos.

Las características de los pacientes de ambos grupos fueron esencialmente las mismas. Sin embargo, un porcentaje mayor de sujetos tratados con Mz tenía antecedente de síntomas de depresión y más de 2 intentos de suicidio. En cambio, más pacientes asignados a Fx presentaban más de 2 internaciones. El 22.8% de los pacientes del grupo de Mz y el 24.2% del correspondiente a Fx recibieron benzodiazepinas simultáneamente. No se registraron diferencias significativas en el puntaje basal de la HDRS-17 o de la MADRS.

En términos del punto primario de evaluación, no hubo diferencias entre los grupos en ninguno de los momentos considerados. No obstante, un mayor porcentaje de sujetos tratados con Mz tendió a mostrar un descenso del 50% o más alto en el puntaje de la HDRS; la diferencia fue significativa hacia el séptimo día de tratamiento ($p = 0.002$). En ningún otro momento se constataron diferencias entre los grupos en la cantidad de pacientes con respuesta satisfactoria (HDRS de 7 puntos o menos). Tampoco se registraron diferencias al considerarse el factor I de la HDRS (ansiedad/somatización), el factor V (retardo) o el factor VI (alteraciones del sueño), ni en el estado de ánimo.

El cambio promedio en el puntaje total de la MADRS fue mayor con Mz que con Fx en todos los momentos de estudio, pero sólo alcanzó significación estadística al día 14 ($p = 0.006$). Hacia el día 56 se registraron mejorías promedio en la MADRS de 22.3 puntos en los pacientes tratados con Mz y de 20.9 en los que recibieron tratamiento con Fx. Aunque la proporción de individuos que presentaron un descenso del 50% o más en el puntaje de la MADRS fue mayor en el grupo con Mz al día 7, 14 y 42, el porcentaje que respondió a Mz (21.4%) sólo fue significativamente más alto que el que lo hizo a Fx en la evaluación del día 14 ($p = 0.031$). Al día 56, se consideró que el 69% y el 70.1% de los pacientes asignados a Mz y Fx, respectivamente, habían evolucionado favorablemente con el tratamiento.

No se observaron con el empleo de la CGI diferencias estadísticamente significativas desde el inicio entre los grupos en la modificación absoluta en la severidad. Sin embargo, la proporción de sujetos con gran mejoría tendió a ser más alta en el grupo asignado a Mz. Hacia el séptimo día, se consideró que presentaba mejoría el 9.7% de los tratados con Mz y el 3.4% de los que recibieron Fx ($p = 0.032$); hacia el día 56, los porcentajes correspondientes fueron de 71% y 70.7%.

No hubo diferencias sustanciales en los puntajes promedio del QLESQ; ambos grupos mejoraron en promedio 18 puntos. Todos los participantes refirieron mejoría en los primeros 14 parámetros de la escala, con una diferencia considerable a favor de la Mz. Asimismo, los pacientes de ambos grupos evolucionaron satisfactoriamente en los primeros 10 puntos de la LSEQ (hacia el día 56). Sin embargo, los tratados con Mz presentaron una mejoría más notoria de las alteraciones del sueño respecto de los pacientes asignados a Fx.

En conjunto, 66 enfermos del grupo Fx y 73 del Mz presentaron efectos adversos. En ambos casos, las manifestaciones secundarias más comunes fueron náuseas, cefaleas, mareos y somnolencia. Los efectos estuvieron relacionados con el tratamiento en 113 casos (n: 57 para Mz y n: 56 para Fx). Tres pacientes de cada grupo presentaron manifestaciones graves, pero se consideró que ninguna de ellas estuvo relacionada con el estudio. En total, el 5.8% de los participantes abandonó prematuramente la investigación por efectos adversos, 9 del grupo de Fx y 8 del Mz. Las manifestaciones más frecuentes, en todos los casos, incluyeron náuseas, vómitos, ansiedad, reacciones alérgicas, diarrea, trastornos dentarios, insomnio, asma e hipertensión. Los pacientes asignados a Mz presentaron aumento de peso, mientras que los tratados con Fx tuvieron descenso del peso corporal; sin embargo, en ningún caso las modificaciones pueden considerarse específicas.

Discusión

El estudio demuestra que la Mz es tan eficaz y bien tolerada como la Fx en el tratamiento de pacientes con depresión grave. Además, la primera se asocia con la ventaja adicional de mejorar la calidad del sueño, por lo que podría ser considerada una opción de tratamiento en enfermos con depresión importante.

Si bien los ISRS han reemplazado a los antidepressivos tricíclicos como terapia de primera línea en la depresión mayor, aún hay dudas sobre su eficacia en ciertos grupos de pacientes. Por ejemplo, se ha observado que la nortriptilina es superior a la Fx en ancianos con depresión grave y enfermedad cardíaca y en pacientes ambulatorios con depresión moderada o grave. Por otra parte, la venlafaxina sería más eficaz que la Fx en pacientes internados con depresión melancólica.

En el presente trabajo, más pacientes asignados a Mz tendieron a mostrar un descenso del 50% o más alto en el puntaje de la HDRS en comparación con aquellos asignados a Fx, aun cuando las diferencias no alcanzaron significación estadística.

En general, ambos fármacos se asociaron con efectos similares sobre los parámetros de calidad de vida. No obstante, la Mz mejoró más notablemente dos de las tres mediciones de sueño en el LSEQ, en comparación con la Fx. Los autores señalan que, previamente, se había establecido que la Mz era eficaz en pacientes con depresión e insomnio, probablemente como consecuencia de las propiedades antagonistas de la droga sobre los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃. Sin embargo, agregan, este beneficio debe considerarse junto con la posibilidad de aparición de somnolencia; de hecho, estudios previos mostraron que el fármaco puede inducir sedación.

Otra ventaja de la mirtazapina sobre la fluoxetina consiste en su rápido comienzo de acción, un punto de particular importancia en sujetos con depresión grave. En general, los hallazgos sugieren que la mirtazapina puede ser considerada la terapia de primera línea en determinados pacientes con este tipo de depresión.