

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.

3 - Depresión Atípica: ¿Una Variante de la Enfermedad Bipolar II o la Conexión entre la Unipolar y la Bipolar II?

Akiskal HS y Benazzi F

International Mood Center, University of California, San Diego, EE.UU.

[Atypical Depression: A Variant of Bipolar II or a Bridge between Unipolar and Bipolar II?]

Journal of Affective Disorders 84(2-3):209-217, Feb 2005

Desde un punto de vista clínico, la depresión atípica constituye una variante de la enfermedad bipolar de tipo II.

De acuerdo al DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), la depresión atípica (DA) no es una enfermedad distinta sino una variante específica del episodio depresivo mayor (EDM) incluido en los trastornos bipolares y depresivo mayor (y distimia). Los criterios del DSM-IV-TR para la condición "atípica" requieren reactividad del humor, hiperorexia o aumento de peso, hipersomnía, parálisis flácida y sensibilidad de rechazo interpersonal (al menos dos) y rasgos de ausencia, melancólicos o catatónicos. La validez diagnóstica y la mejor definición de la DA no son muy claras en la actualidad. La validez diagnóstica elaborada por el grupo Columbia (base de los criterios del DSM-IV) se justifica por la respuesta al tratamiento (mejor a los inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO] que a los antidepresivos tricíclicos [ATC]) y un análisis de la clase de latencia, definición cuyo cuestionamiento está en aumento. Los estudios que sustentan la validez diagnóstica de la DA son limitados en virtud de la poca atención prestada a la validez discriminatoria de los bipolares II. Además, los síntomas de la DA arriba descritos son más característicos de los bipolares II que de los depresivos unipolares.

Recientemente se ha comunicado sobre una muestra de DA (atención terciaria) una asociación estrecha entre ésta y la enfermedad bipolar II (BP-II) y entre estos desórdenes y los rasgos (posibles) de labilidad emocional, sensibilidad interpersonal y temperamento ciclotímico. Los estudios de seguimiento también han mostrado la relación entre la DA y la BP-II.

Los estudios transversales indicaron que la DA según los criterios del DSM-IV es más frecuente en los pacientes con BP-II.

La inclusión de los BP-II en los estudios sobre DA es importante porque es muy frecuente (alrededor del 50%) entre los pacientes deprimidos ambulatorios. En un estudio australiano los autores, curiosamente, se centraron en los pacientes psiquiátricos internados, ámbito en donde las depresiones atípicas difícilmente se tratan. En ese momento se planteó que la relación existente entre la DA y el espectro bipolar debía ser investigada en atención no terciaria, la cual es más representativa de la práctica clínica diaria.

Un importante factor de validación diagnóstica de la DA quizá sea la estabilidad de dicho diagnóstico a lo largo del tiempo, lo cual hasta el momento no se ha establecido. El hallar más BP-II que trastornos depresivos mayores (TDM) en la DA no es *per se* un factor de validación de la naturaleza bipolar de la DA puesto que un porcentaje significativo de ésta ha sido comunicado en los pacientes con TDM.

Los factores de validación más significativos son los antecedentes familiares, edad de comienzo, sexo, comorbilidades, temperamento, respuesta al tratamiento, resultados y la neurobiología atribuida.

De acuerdo con un estudio, el hallazgo de una distribución bimodal (zona de rareza) de los síntomas principales entre los dos síndromes relacionados podría sustentar una distinción

categoría. La BP-II es el más cercano de los trastornos bipolares al TDM. Los rasgos atípicos fueron comunicados con más frecuencia en los pacientes BP-II que los TDM, pero en una muestra mixta de pacientes con BP-II y TDM no se han encontrado zonas de rareza en la distribución de los síntomas atípicos, lo que no valida la DA como un trastorno distintivo. El factor de validación más robusto de la naturaleza bipolar de la DA podría ser una condición bipolar compartida familiar, la que podría estar reforzada por una relación dosis-respuesta entre el número de síntomas atípicos presentes durante la depresión y los antecedentes familiares de la enfermedad bipolar.

El objetivo de este estudio fue poner a prueba la relación entre la DA y el espectro bipolar, al estudiar su asociación con los factores de validación bipolares, particularmente los familiares, en un ámbito de atención ambulatorio privado.

Métodos

En este estudio se incluyeron 348 pacientes con BP-II y 254 con TDM que se presentaron voluntariamente para el tratamiento de un EDM. Los pacientes con BP-II presentaron significativamente, respecto de la TDM, menor edad y edad al comienzo, recurrencias depresivas más altas, más estados depresivos mixtos, número de síntomas atípicos, síntomas atípicos por individuo y antecedentes familiares de bipolaridad. Se excluyeron los trastornos de la personalidad relacionados con el abuso de sustancias y los trastornos límite. Los pacientes no debían estar bajo tratamiento con drogas psicoactivas por al menos 2 semanas.

Durante la evaluación se utilizaron los siguientes instrumentos: 1) La Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV, Versión Clínica (SCID-CV); 2) la Evaluación Global de la Escala de Funcionamiento (GAF en el SCID-CV) para cuantificar la gravedad del EDM; 3) la Detección Estructurada de Antecedentes Familiares, y 4) la Guía de Entrevistas para la Hipomanía para evaluar los síntomas hipomaniacos dentro del EDM.

Resultados

La frecuencia de la DA en la muestra combinada de BP-II y TDM fue del 43% (259/602). La DA en comparación con la no DA tuvo pacientes más jóvenes, con menor edad de comienzo, mayor número de BP-II, mujeres, estados depresivos mixtos, comorbilidades del eje I, menos rasgos psicóticos y más antecedentes familiares de enfermedad bipolar.

Cuanto más importantes fueron estos antecedentes familiares mayor fue el número de síntomas atípicos registrados durante el EDM (prueba de chi cuadrado para las tendencias = 21.9, $df = 1$, $p < 0.0001$).

Dentro del subgrupo de TDM, el TDM asociado a la DA mostró un número significativamente mayor de antecedentes familiares de bipolaridad y una menor edad de comienzo que el TDM sin DA.

La asociación entre la DA y los factores de validación bipolares fue analizada a través de regresión logística univariada. La DA se asoció significativamente con todos los factores de validación y para establecer cuál de éstos fue el más robusto y controlar los factores de confusión se instrumentó un modelo de regresión logística múltiple, analizando todas las interacciones posibles. Estos análisis mostraron que el estado depresivo mixto, la BP-II y los antecedentes familiares de bipolaridad fueron los factores de predicción más significativos.

La regresión logística de los antecedentes bipolares familiares respecto del número de síntomas atípicos durante el EDM dio un *odds ratio* (OR) = 1.3, IC95% = 1.1-1.4, $z = 3.7$, $p = 0.000$.

El mismo análisis controlado por BP-II (un factor de confusión, ya que se asocia con los rasgos atípicos y con los antecedentes familiares) mostró un OR = 1.1, IC95% = 1.1-1.3, $z = 2.4$, $p = 0.013$.

Para encontrar cuáles eran los síntomas atípicos más firmemente asociados con los antecedentes familiares de

bipolaridad se realizaron regresiones logísticas múltiples de dichos antecedentes comparados con todos los síntomas atípicos. Los únicos síntomas atípicos seleccionados fueron la parálisis flácida, el aumento del sueño y la sensibilidad interpersonal y se confirmó a los dos primeros como factores de predicción significativos (OR = 1.6, IC95% 1.1-2.5, $p = 0.015$ y OR = 1.6, IC95% = 1.0-2.4, $z = 2.1$, $p = 0.029$, respectivamente).

Discusión

Los resultados muestran que existe una relación entre la DA y el espectro bipolar. La asociación más robusta está dada por la relación dosis-respuesta observada entre el número de síntomas atípicos durante la depresión y los antecedentes familiares de bipolaridad, lo que sustenta la causalidad de la asociación. Es más, el número de estos síntomas se asoció estrechamente con los antecedentes luego de controlar el factor de confusión de la BP-II, hallazgo que sugiere que la DA no es simplemente un subgrupo de la BP-II, ya que exhibe rasgos propios distintivos.

También se observó que la DA podría ser un marcador de la naturaleza bipolar en el subgrupo del TDM, lo que sustenta una continuidad entre la BP-II y el TDM. También se ha demostrado la falta de bimodalidad en la distribución de los síntomas atípicos entre la BP-II y TDM. Quizá la "atipicidad" de algunos rasgos represente un puente en un espectro que incluye la BP-II y los trastornos unipolares. Estas características, como la ciclotimia y la sensibilidad interpersonal (las cuales no fueron medidas en este estudio), podrían hipotéticamente ajustarse a la relación propuesta entre la unipolaridad, la "atipicidad" y la bipolaridad leve.

Se ha establecido que, más allá de que el trastorno remede una alteración del comportamiento mal adaptado y persistente, los pacientes con DA responden a la psicofarmacoterapia. Esto significa que el estilo mal adaptado y persistente es una medida afectiva del rasgo, desconociéndose si se ajusta mejor a la ansiedad sensitiva interpersonal, a la labilidad emocional o a la ciclotimia.

En conclusión, existe una asociación establecida entre la DA y la enfermedad bipolar validada por factores psicopatológicos y familiares. Desde un punto de vista clínico, la DA constituye una variante de la BP-II. Los especialistas que se encuentren ante pacientes con un EDM con una sintomatología atípica deberían considerar prioritariamente un diagnóstico de BP-II, lo que quizá constituya un puente nosológico entre la unipolaridad y dicho trastorno.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat044/05808053.htm

4 - Neuroimágenes y Medicina del Sueño

Nofzinger EA

Sleep Neuroimaging Research Program, Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, EE.UU.

[*Neuroimaging and Sleep Medicine*]

Sleep Medicine Reviews 9(3):157-172, Jun 2005

Los estudios funcionales por neuroimágenes tienen gran potencial para ayudar al diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades y los trastornos del sueño.

El campo de la medicina del sueño ha evolucionado en torno de las herramientas diagnósticas del laboratorio del sueño, en el cual el sueño del paciente queda definido en forma de un conjunto de mediciones electrofisiológicas que evalúan diversas etapas fisiológicas. Tradicionalmente, la herramienta diagnóstica primaria en este campo ha sido la polisomnografía, la cual ha resultado útil en la evaluación de algunos trastornos como la apnea del sueño, aunque no en todos, como en el insomnio. Se supone que estos trastornos se originan de alguna alteración en la función cerebral que interrumpe la fisiología normal del sueño.

La aparición y el desarrollo de técnicas de neuroimágenes han aportado medios para la comprensión de la función cerebral en pacientes cuyo trastorno no puede ser abordado desde la perspectiva de la polisomnografía. En este trabajo, el autor resume los hallazgos de las neuroimágenes durante el sueño normal, y luego revisa los diferentes estudios que se encuentran disponibles para la evaluación de los trastornos del sueño.

Estudios por neuroimágenes del sueño normal

La actividad cerebral disminuye desde la vigilia hasta el sueño no REM y luego se incrementa hasta niveles de vigilia durante el sueño REM. Los estudios preclínicos avalan la desaferenciación de la corteza a nivel del tálamo y la presencia de oscilaciones eléctricas talamocorticales intrínsecas en el sueño no REM.

Mediante la utilización de distintas técnicas se demostraron reducciones regionales relativas en asociación heteromodal en los lóbulos frontales, parietales y temporales y en el tálamo entre la vigilia y el sueño no REM. Esto sugiere que los circuitos talamocorticales que desempeñan un papel importante en la función del sueño no REM son los que involucran regiones cerebrales comprometidas en el andar, en la conciencia y en el comportamiento dirigido. En trabajos preclínicos se observó que el sueño REM está asociado con una corteza activa desde el punto de vista electrofisiológico, con activación selectiva de redes colinérgicas que se originan en el cerebro basal anterior y que inervan con abundancia las cortezas límbica y paralímbica. El sueño REM está asociado con un incremento en la actividad relativa en la formación reticular pontina y en amígdala, hipotálamo, cíngulo anterior, corteza medial prefrontal y núcleo estriado ventral. Estos datos sugieren que este tipo de sueño puede desempeñar un papel importante en el comportamiento emocional, debido al compromiso de estas estructuras en la regulación de los afectos y del comportamiento motivado.

Privación de sueño y alerta diurna

La privación del sueño es una consecuencia frecuente de diversos trastornos del sueño. En los insomnios –incluso los relacionados con otros trastornos físicos y mentales– el sueño ineficiente provoca privación del sueño. Dicha privación es una de las consecuencias del síndrome de la apnea del sueño y del trastorno con movimientos periódicos de los miembros. En todos estos casos el sueño no aporta una función restauradora; por lo tanto, es importante comprender los efectos de la privación producida en forma experimental sobre la función cerebral en el período de vigilia. Al estudiar el metabolismo regional del cerebro con el método de la 18-fluorodesoxiglucosa en voluntarios sanos luego de 32 horas de privación del sueño, Wu y col. hallaron disminuciones considerables en el metabolismo del tálamo, de los ganglios de la base, de los lóbulos temporales y del cerebelo, e incrementos en la corteza visual. Thomas y col. describieron los efectos de 24, 48 y 72 horas de privación del sueño mediante tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa y encontraron que dicha privación se asoció con descensos globales en el metabolismo cerebral absoluto. Estas disminuciones fueron más notorias en la corteza frontoparietal y en el tálamo, datos congruentes con estudios que mostraron que los efectos de la privación sobre el tipo de sueño que presenta ondas lentas son mayores en las derivaciones electroencefalográficas frontales.

Paus y col. demostraron que el flujo cerebral en el tálamo y en el tegumento pontomesencefálico se relacionó de manera positiva con la excitación relacionada con el sueño, la ejecución de tareas de vigilancia y con la pérdida de la conciencia asociada con la anestesia. En algunas circunstancias, esta red de excitación incluyó la corteza basal anterior y la corteza del cíngulo anterior. Alkire y col. evaluaron la actividad funcional del cerebro en 11 voluntarios sanos sometidos a anestesia general, y se encontró una supresión específica de la formación reticular del cerebro medio y en regiones del tálamo. En vistas de otros hallazgos relacionados con el sueño, sugieren que el mecanismo neurofisiológico esencial y común en la pérdida de conciencia inducida por la anestesia es, al igual que en la inconsciencia inducida por el sueño, el bloqueo por hiperpolarización de

neuronas talamocorticales. En términos de los trastornos del sueño, la gravedad de alguno de estas patologías sobre la función de vigilia podría medirse por la extensión de la reducción en la actividad en el tálamo y en la corteza frontoparietal.

Síndrome de la apnea obstructiva del sueño

Este síndrome conduce a la fragmentación del sueño y a desaturaciones episódicas de la oxihemoglobina. En modelos integradores recientes se sugirió que estas alteraciones provocan, en forma preferencial, disfunción de la corteza prefrontal, una región que controla diversas funciones ejecutivas. Esto podría explicar problemas con la inhibición del comportamiento, autorregulación del afecto, funciones de análisis y síntesis y memoria contextual.

Las consecuencias de este síndrome podrían estar relacionadas con la interrupción de la restauración normal y relacionada con el sueño no REM de la función de la corteza prefrontal. En particular, se especula que el sueño de ondas lentas podría desempeñar un papel importante en la restauración cerebral. Los estudios topográficos y electroencefalográficos muestran que el sueño de ondas lentas es mayor en las derivaciones frontales, y que los déficit cognitivos que surgen de la privación del sueño se encuentran en sitios que, se piensa, comprenden la corteza prefrontal.

Sin embargo, los estudios por neuroimágenes para esta patología quedan muy detrás de otros estudios sobre la fisiopatología de este trastorno.

Narcolepsia

Avances recientes realizados en el campo de la narcolepsia la han vinculado con el sistema de la hipocretina, un péptido producido en el hipotálamo posterior lateral que tiene propiedades activadoras. El papel de los estudios funcionales por neuroimágenes está tratando de esclarecer los mecanismos subyacentes a las manifestaciones extrahipotalámicas de la enfermedad, como la cataplejía, los ataques de sueño y las alucinaciones hipnagógicas. Hasta el momento se realizaron sólo unos pocos estudios, en los cuales se hallaron resultados diferentes. La complejidad de los resultados sugiere que las técnicas por medicina nuclear no aportan, todavía, un modelo firme de alteraciones en la función cerebral regional para este trastorno del sueño.

Insomnio primario

Smith y col. evaluaron el flujo sanguíneo cerebral durante el sueño no REM mediante SPECT marcado con Tc99 HMPAO en cinco personas insomnes y cuatro controles sanos, y hallaron un descenso generalizado en el flujo sanguíneo más marcado en los ganglios de la base de los pacientes estudiados.

En otro trabajo que empleó tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa se encontró un aumento en la función de la corteza ventromedial prefrontal, un área asociada con el comportamiento obsesivo y que podría contribuir a la alteración del despertar.

En una investigación neurobiológica se demostró que el trastorno del sueño se asoció con aumento en el metabolismo cerebral. En estos pacientes, la incapacidad para dormir podría estar relacionada con fracaso en la disminución de los mecanismos del despertar, desde el período de vigilia hasta el sueño. El cansancio que padecen estos pacientes durante el día podría reflejar menor actividad en la corteza prefrontal. De esta manera, se sugiere que en la neurobiología del sueño interactúan diferentes redes nerviosas entre sí. Entre estas redes se puede mencionar la formación reticular ascendente, hipotálamo, hipocampo, amígdala, corteza del cíngulo anterior y corteza prefrontal.

Depresión

Dado que el sueño REM activa la corteza límbica y la paralímbica anterior en las personas sanas, el aumento de este tipo de sueño en los pacientes deprimidos podría reflejar una mayor reactivación de estas estructuras durante esta fase del sueño.

En un estudio conducido por Nofzinger y col. se incluyeron 24 pacientes con depresión y 14 controles sanos. En todos ellos se efectuaron estudios del metabolismo cerebral regional de la

glucosa y se pudo confirmar un incremento en el metabolismo relativo en las estructuras límbicas y paralímbicas en la formación reticular que incluyó el área pretecal y en un gran área de la corteza paralímbica anterior, desde el período de vigilia hasta el sueño REM, en comparación con los controles sanos. Estos datos podrían reflejar mayor susceptibilidad de las personas deprimidas para experimentar estímulos en forma más intensa desde el punto de vista afectivo o en un contexto negativo.

En estudios realizados con respecto al sueño no REM en la depresión, se ha sugerido que la alteración de la función de la red talamocortical puede ser la causa subyacente a la presencia de sueño no reparador en los pacientes deprimidos.

Esquizofrenia

Hasta el momento, sólo un trabajo analizó la relación entre algunos aspectos del sueño y la fisiopatología de la esquizofrenia. El objetivo de dicho trabajo fue determinar si el metabolismo cerebral en estado de vigilia en el trastorno psicótico se asemejaba al sueño REM normal, dadas las similitudes fenomenológicas observadas entre las cogniciones observadas durante el sueño y las de las psicosis. No se demostraron similitudes, a excepción del hecho de que la esquizofrenia representa una intrusión de la cognición del sueño REM en el estado de vigilia.

Diagnósticos diferenciales de los trastornos del sueño

Los estudios funcionales de neuroimágenes tienen un gran potencial para ayudar al diagnóstico y tratamiento de diversos trastornos que afectan al sistema nervioso central, como la enfermedad de Alzheimer, los trastornos del movimiento, los accidentes cerebrovasculares, los tumores cerebrales y la epilepsia. Todos los estudios hasta aquí mencionados avalan las alteraciones en las neuroimágenes en diferentes trastornos del sueño. En este punto, dichos estudios sugieren que estos métodos son prometedores para ayudar a la clarificación de la fisiopatología de estos trastornos.

Más allá de la fisiopatología, la siguiente cuestión que necesita aclaración es si los estudios por neuroimágenes podrán utilizarse, en un futuro, para la evaluación clínica o el tratamiento de los trastornos del sueño.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat044/05808050.htm

5 - Incidencia y Duración de las Náuseas Inducidas por Antidepresivos: Duloxetina en Comparación con Paroxetina y Fluoxetina

Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH y colaboradores

Healthcare Technology Systems, Madison; Department of Psychiatry, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati; Lilly Research Laboratories, Lilly Corporate Center, Indianápolis, EE.UU.

[*Incidence and Duration of Antidepressant-Induced Nausea: Duloxetine Compared with Paroxetine and Fluoxetine*]

Clinical Therapeutics 26(9):1446-1455, 2004

La incidencia de náuseas en las personas tratadas con 40 a 120 mg/día de duloxetina fue similar a la observada con 20 mg/día de paroxetina o 20 mg/día de fluoxetina.

Las náuseas y los vómitos son consecuencia principalmente de la estimulación de los quimiorreceptores de la zona disparadora en el área postrema, localizada en el piso del cuarto ventrículo. La barrera hematoencefálica es incompleta en el área postrema, lo cual torna más permeable el acceso de químicos, toxinas y neurotransmisores. La zona disparadora tiene receptores para serotonina (5-HT), principalmente 5-HT₃, así como receptores

histaminérgicos, dopaminérgicos, opioides y para vasopresina. Sin embargo, el 90% de los receptores corporales para 5-HT se encuentran en el tracto gastrointestinal y las náuseas y vómitos probablemente sean consecuencia de los efectos de la 5-HT sobre los receptores 5-HT centrales y periféricos. Las alteraciones gastrointestinales, particularmente las náuseas, son los efectos adversos (EA) informados con más frecuencia con los nuevos medicamentos antidepressivos, especialmente los agentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Se comunicó la presencia de náuseas en el 15% al 40% de los pacientes deprimidos tratados con ISRS. Las náuseas provocadas por los ISRS parecen estar mediadas por los receptores 5-HT₃ en las fibras aferentes viscerales y el ondansetrón, antagonista del receptor 5-HT₃, redujo las náuseas inducidas por el ISRS fluvoxamina. Los factores importantes para valorar los riesgos *versus* beneficios de la medicación antidepressiva comprenden la frecuencia, intensidad y duración de las náuseas y vómitos.

La duloxetina es un inhibidor dual y potente de la recaptación de 5-HT y noradrenalina (NA). La duloxetina carece de afinidad significativa por los receptores muscarínicos, de histamina₁, alfa, adrenérgicos, de dopamina₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y opioides. Se demostró que la duloxetina fue efectiva en el tratamiento agudo y a largo plazo del trastorno depresivo mayor (DM). Los EA más frecuentemente comunicados con duloxetina son náuseas, cefalea, boca seca, fatiga e insomnio. En este análisis se evaluó la incidencia, gravedad, inicio y duración de las náuseas mediante un conjunto de datos de ocho estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo o drogas activas en pacientes con DM tratados con duloxetina.

Materiales y métodos

Los datos se obtuvieron de 8 ensayos a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo o drogas activas, 6 realizados en los EE.UU. y 2 en Europa, que compararon duloxetina con placebo, paroxetina o fluoxetina en personas con DM. Estos estudios fueron presentados a la *Food and Drug Administration* (FDA) para avalar la aprobación de la duloxetina como tratamiento de la DM. Todos los pacientes tuvieron 18 años o más y cumplieron los criterios de DM definidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4a. Edición. En la mayoría de las comparaciones, los datos sobre el tratamiento con duloxetina se combinaron en un único grupo, independientemente de la dosis utilizada, en una gama de dosis terapéuticamente relevante. Esta estrategia permitió incorporar el mayor número posible de pacientes por grupo y evitó el factor de confusión de la dosis con el protocolo. La incidencia de náuseas se determinó por la información suministrada espontáneamente por los pacientes sobre los EA. El ítem 1 del *Somatic Symptom Inventory* (SSI) se utilizó como medida de la intensidad de las náuseas.

En cuanto a la metodología estadística, todas las hipótesis se evaluaron mediante el análisis de dos colas, con una $p < 0.05$, como límite de significación estadística. Las tasas de náuseas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. El inicio y duración de las náuseas se derivaron de los análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados

El número de pacientes que recibió cada régimen terapéutico fue: placebo, $n = 777$; duloxetina 40 mg/día, $n = 177$; duloxetina 60 mg/día, $n = 251$; duloxetina 80 mg/día, $n = 363$; duloxetina 120 mg/día, $n = 348$; paroxetina 20 mg/día, $n = 359$ y fluoxetina 20 mg/día, $n = 70$. El número total de personas tratadas con duloxetina fue 1 139. Los grupos terapéuticos no difirieron significativamente en cuanto a edad, sexo o raza en las bases de datos utilizadas para el análisis.

En los ensayos controlados con placebo, similar número de personas en el grupo placebo (4.7%, 34 de 723) y en el grupo de duloxetina (6.4%, 66 de 1 032) presentaron náuseas a nivel basal, las cuales fueron calificadas como leves por el 73.5% y el 69.7%, respectivamente; como moderadas por el 26.5% y el 28.8%, respectivamente; y como graves por el 1.5% y el 0%,

respectivamente ($p =$ no significativa). Entre los individuos con náuseas a nivel basal, el 28.8% de aquellos tratados con fluoxetina informaron una reducción de las náuseas luego del comienzo del tratamiento en comparación con el 55.9% de aquellos tratados con placebo ($p = 0.008$). Las náuseas se informaron como un EA secundario al tratamiento por el 19.9% (227 de 1 139) de los pacientes que recibieron duloxetina entre 40 y 120 mg/día comparado con el 6.9% (54 de 777) de aquellos tratados con placebo ($p < 0.001$). En el 94.3% de los casos el síntoma fue calificado como de leve (52.9%) o moderada (41.4%) intensidad. La mediana de la duración del primer episodio de náusea para las personas en terapia con duloxetina fue de 7 días en comparación con 6 días para el grupo placebo.

Las estimaciones de Kaplan-Meier mostraron que la mediana para el comienzo del síntoma fue de 1 día para los pacientes que recibieron duloxetina comparados con 11 días en aquellos tratados con placebo. Las náuseas fueron más frecuentes en el grupo tratado con 60 mg/día de duloxetina (37.8%, 95 de 251); mientras que la menor incidencia se observó en las personas tratadas con 120 mg/día (11.5%, 40 de 348). Las menores tasas de náuseas secundarias al tratamiento se encontraron en los estudios en los cuales la dosis de duloxetina se aumentó escalonadamente hasta una dosis fija (duloxetina 80 mg/día, 9.6%, 18 de 188 y duloxetina 120 mg/día, 7.1%, 14 de 196, diferencia entre dosis no significativa) en comparación con aquellos que utilizaron una dosis fija inicial (duloxetina 40 mg/día, 16.4%, 29 de 177 y duloxetina 80 mg/día, 25.7%, 45 de 175, diferencia entre dosis significativa, $p = 0.036$).

La aparición de náuseas fue causa para la suspensión del tratamiento en el 1.4% (16 de 1 139) de los individuos tratados con duloxetina comparado con el 0.1% (1 de 777) de aquellos que recibieron placebo ($p = 0.002$). La mayoría de las interrupciones de las terapias se produjeron durante las primeras 4 semanas. Luego del cese abrupto de la terapia aguda, la incidencia de náuseas fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron duloxetina (5.9%, 29 de 490) comparado con aquellos tratados con placebo (0.3%, 1 de 380; $p < 0.001$). Con la continuidad del tratamiento a 6 meses, la incidencia de náuseas con duloxetina (2.1% con 80 mg/día y 1.3% con 120 mg/día) fue similar al placebo (1.6%).

Luego de la suspensión abrupta después de 8 meses de tratamiento, la incidencia de náuseas fue 0 para los grupos placebo y de duloxetina a 80 mg/día y del 1.6% para duloxetina 120 mg/día. Otros EA gastrointestinales comunicados más frecuentemente en el grupo de duloxetina en comparación con el grupo placebo fueron constipación (11.4% *versus* 4%, respectivamente; $p < 0.001$) y vómitos (4.6% *versus* 2.6%, respectivamente, $p = 0.027$). La tasa de interrupción de los tratamientos debida a estos EA no difirió significativamente entre ambos grupos.

Con respecto a los estudios que compararon duloxetina con una droga activa, la incidencia de náuseas no difirió significativamente en los pacientes tratados con duloxetina entre 40 a 120 mg/día (14.4%, 106 de 736) con aquellos que recibieron 20 mg/día de paroxetina (12%, 43 de 359) y entre aquellos tratados con 120 mg/día de duloxetina (17.1%, 26 de 152) y los que recibieron 20 mg/día de fluoxetina (15.7%, 11 de 70). En los individuos que recibieron duloxetina o paroxetina, las náuseas se produjeron más frecuentemente durante la primera semana de terapia y no hubo diferencias en cuanto a la gravedad del síntoma. Las estimaciones de Kaplan-Meier mostraron que la duración mediana del primer episodio de náuseas fue de 8 días para el grupo de duloxetina y de 9 días para el de paroxetina.

Los puntajes del ítem 1 del SSI mostraron que los pacientes tratados con duloxetina y paroxetina tuvieron mayor intensidad de las náuseas, estadísticamente significativa, en comparación con el grupo placebo en las semanas 1 y 2 ($p < 0.05$); mientras que después de la segunda semana no hubo diferencias significativas con el placebo. La frecuencia de interrupciones terapéuticas debida a las náuseas no difirió en los grupos de duloxetina y paroxetina.

A diferencia de la pauta de aparición de náuseas observada con el tratamiento con duloxetina, los pacientes tratados con fluoxetina informaron que las náuseas se produjeron más frecuentemente

durante la segunda semana de terapia. La gravedad de las náuseas no difirió entre los grupos. Las náuseas fueron causas de suspensión del tratamiento en el 2% de los individuos tratados con duloxetine y en ninguno de los que recibieron fluoxetine ($p =$ no significativa).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que, en el presente análisis, la aparición de náuseas se comunicó en el 19.9% de los pacientes tratados con duloxetine en una gama de dosis entre 40 a 120 mg/día. La mayoría de los casos de náuseas se produjeron al inicio del tratamiento (mediana 1 día), fueron de leve a moderada intensidad y se resolvieron sin necesidad de suspender la terapia. Los datos indicaron que la tasa de náuseas en las personas tratadas con duloxetine entre 40 y 120 mg/día fue comparable con la observada en aquellas que recibieron 20 mg/día de paroxetina o 20 mg/día de fluoxetine.

Sobre la base de los datos de este estudio y de investigaciones pasadas, debe informarse a los pacientes que aproximadamente el 25% puede experimentar náuseas con los antidepresivos inhibidores de la recaptación de 5-HT₂, que el síntoma aparece más frecuentemente durante los primeros días de tratamiento, con intensidad leve a moderada y de corta duración (resolución dentro de una semana) para la duloxetine y la mayoría de los antidepresivos. Este curso de mejoría probablemente refleja la disminución de los receptores 5-HT₂ en el área postrema. En casos raros en los cuales las náuseas son graves o aparecen vómitos, puede ser apropiado el uso de un antiemético como el ondansetrón a 4 u 8 mg.

Los antihistamínicos como difenhidramina o dimenhidrinato pueden utilizarse como un enfoque menos costoso para las náuseas o vómitos, aunque su eficacia parece ser menor a los antagonistas de 5-HT₂.

En conclusión, la duloxetine provoca náuseas leves a moderadas en un subgrupo de pacientes con DM durante el comienzo del tratamiento, principalmente dentro de la primera semana, que se resuelven rápidamente durante la continuación de la terapia. La incidencia de náuseas en las personas tratadas con duloxetine entre 40 y 120 mg/día fue similar a la observada con 20 mg/día de paroxetina o 20 mg/día de fluoxetine.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat044/05222010.htm

6 - Tratamiento con Aripiprazol para los Síntomas Residuales de Ansiedad en Pacientes con Depresión Tratados con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

Adson DE, Kushner MG y Fahnhorst TA

Department of Psychiatry, University of Minnesota, Mineápolis, EE.UU.

[Treatment of Residual Anxiety Symptoms with Adjunctive Aripiprazole in Depressed Patients Taking Selective Serotonin Reuptake Inhibitors]

Journal of Affective Disorders 86(1):99-104, May 2005

El aripiprazol podría ser una terapia adyuvante útil en pacientes que aún presentan síntomas de ansiedad o depresión a pesar del tratamiento.

En la población de los EE.UU., la prevalencia del trastorno depresivo mayor y de ansiedad se estima en 16% y 19%, respectivamente. En muchos casos hay superposición, ya que los pacientes con depresión tienen muy frecuentemente ansiedad, y viceversa. Ambas patologías se acompañan de morbilidad y mortalidad sustanciales cuando no se tratan correctamente. La terapia con un antidepresivo, habitualmente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), representa el

abordaje de primera línea en enfermos con cualquiera de los trastornos señalados, según las recomendaciones vigentes. Sin embargo, muchos pacientes no responden como se espera y no es infrecuente que cuando existe sintomatología residual se agreguen benzodiazepinas. Estos agentes, no obstante, pueden asociarse con sedación y trastorno cognitivo y pueden inducir hábito. Por lo tanto, es necesario disponer de alternativas válidas para estas circunstancias, entre ellas, antipsicóticos de segunda generación (ASG).

Se estudiaron varios ASG como terapia adyuvante en pacientes que reciben ISRS por depresión y ansiedad, pero en la mayoría de los casos, los estudios fueron de escaso número y abiertos, lo que complica la interpretación de los resultados. No obstante, en conjunto, la información sugiere que estos agentes pueden ser de utilidad en este contexto. Se ha visto que la quetiapina incrementa el efecto de los ISRS, aunque probablemente por su acción antihistamínica.

El aripiprazol es un nuevo ASG que no tiene propiedades antihistamínicas y que no causa sedación. Asimismo, es un agonista parcial de los receptores de dopamina D2 y de serotonina 5HT1A, por lo que su mecanismo de acción es único en comparación con otros antipsicóticos. En este trabajo a corto plazo se evalúa la eficacia del aripiprazol en pacientes con depresión y ansiedad tratados con ISRS. Si bien todos los participantes tienen el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, los sujetos no fueron específicamente reclutados bajo este criterio. Más bien se pretendió evaluar una población de enfermos clínicamente ansiosos a pesar de la terapia con ISRS, un hecho frecuente en la práctica médica. El abordaje es acorde con el concepto más actual de psicopatología basada en los síntomas (*versus* en la categoría diagnóstica). El objetivo principal de la investigación es determinar la utilidad del aripiprazol en este grupo de enfermos de difícil tratamiento.

Métodos

La investigación fue de 9 semanas de duración, abierta y con dosis flexible. Los pacientes tenían 18 años o más, estaban en tratamiento con ISRS con una dosis mínima de fluoxetine de 20 mg diarios; paroxetina, 20 mg por día; sertralina, 100 mg por día, citalopram, 20 mg por día o escitalopram, 10 mg por día desde 6 semanas como mínimo; tenían diagnóstico de depresión unipolar o distimia, fobia específica o angustia y un puntaje de 16 o más en la escala de Hamilton (HAM-A). Se excluyeron pacientes con antecedente de abuso de sustancias o tratados con benzodiazepinas, con excepción de lorazepam a demanda en dosis de hasta 3 mg por día, durante no más de 2 a 3 días. Se enrolaron en total 10 pacientes. Se aplicó la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), la HAM-A (de 17 secciones), la *Mini International Neurological Inventory* (MINI), la *Simpson-Angus Inventory* (SAI), la *Hospital Anxiety and Depression Rating Scale* (HADS) y la *Sheehan Disability Scale* (SDS). Al inicio y a la cuarta y la novena semanas se evaluó la aparición de movimientos anormales y acatisia con la *Simpson-Angus Scale* y la *Barnes Akathisia Rating Scale*. El aripiprazol se comenzó en dosis de 5 mg por día, con incrementos semanales de 5 mg hasta un máximo de 20 mg hacia la cuarta semana. La mayoría de los pacientes, sin embargo, prefirió permanecer con dosis de 5 a 10 mg.

Resultados

Casi la mitad de los enfermos refirieron cierta inquietud o rigidez al aumentar el aripiprazol de 5 mg a 10 mg pero los efectos desaparecieron al volver a la dosis original. Cinco enfermos presentaron insomnio o ansiedad aparentemente inducida por la medicación, que se controlaron con 0.5 a 1 mg por día de lorazepam, 2 a 3 noches, habitualmente al inicio del estudio. La mayoría de los efectos adversos desaparecieron luego de varias semanas de investigación.

La intervención se asoció con reducciones sustanciales en todas las escalas de medición; la MADRS descendió de 28.9 a 6.5 hacia el final del estudio, mientras que el puntaje de la HAM-A bajó de 25.7 a 5.1 y el de la SDS de 18.4 a 6.7. El valor total de la HAD descendió de 22.8 a 9.3 y el análisis de subescalas reveló

cambios de 13.3 a 6.1 en la escala de ansiedad y de 9 a 3.2 en la de depresión.

Ocho de los 10 participantes presentaron 50% o más de disminución en los dominios de ansiedad, tensión, insomnio, cardiovascular, autonómico y de comportamiento de la HAM-A. Estas reducciones también se registraron en las secciones de la MADRS: tristeza, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas. Dos de los 8 que completaron las 9 semanas de estudio aumentaron 7% o más peso corporal.

Discusión

En virtud del diseño de la investigación actual, ésta brinda información útil y práctica a los profesionales en relación con el uso potencial de aripiprazol –como terapia adyuvante– en pacientes que persisten con depresión o ansiedad a pesar de estar medicados óptimamente con ISRS. Los resultados indican que el agregado de aripiprazol a la dosis estable del ISRS se asocia con mejoría importante de las mediciones sintomáticas, desde la segunda semana, con remisión de la depresión y de las manifestaciones de ansiedad entre la tercera y la cuarta semanas.

Aún no se comprende el mecanismo por el cual la medicación antipsicótica puede ejercer un efecto positivo sobre la ansiedad y la depresión pero se sabe que los ASG actúan sobre el sistema dopaminérgico y serotoninérgico. Se vio que ambos neurotransmisores están involucrados en la depresión y la ansiedad; por lo tanto, los agentes que tienen efecto sobre estos sistemas pueden atenuar los síntomas. Así, el aripiprazol podría actuar positivamente sobre la ansiedad, al menos en parte, por sus cualidades agonistas parciales y estabilizantes dopaminérgicas. Todos los ASG han sido aprobados para el tratamiento del trastorno bipolar. En 1999, Perugi y col. postularon que la ansiedad, en el contexto de la depresión, podría ser una característica del trastorno bipolar, y de allí los posibles beneficios del tratamiento de estos enfermos con ASG.

El aripiprazol por lo general se toleró bien y ningún paciente abandonó la investigación por efectos adversos. Sin embargo, una minoría presentó acatisia y manifestaciones extrapiramidales menores al pasar a 10 mg por día, efectos que han sido relativamente infrecuentes en trabajos con pacientes con esquizofrenia pero más comunes en sujetos con trastorno bipolar, por razones que no se comprenden aún. Los autores recuerdan que el aripiprazol se metaboliza por la CYP3A4 y CYP2D6 y que, por ende, las drogas que inhiben tales isoenzimas, como la fluoxetina, pueden suprimir la eliminación del aripiprazol y ocasionar aumento de los niveles en sangre. De hecho, los dos pacientes que recibían simultáneamente fluoxetina presentaron rigidez o acatisia al recibir más de 5 mg diarios de aripiprazol.

A pesar de las limitaciones del estudio y de los efectos adversos asociados con los ASG, los resultados observados son promisorios en el contexto del tratamiento de enfermos con trastorno de ansiedad y del estado de ánimo refractarios a las terapias convencionales. La investigación futura a mayor escala deberá establecer con precisión el papel de este agente en estos enfermos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat044/05809019.htm

7 - La Discontinuación del Tratamiento para la Esquizofrenia es Causada por una Respuesta Sintomática Deficiente: Análisis *Post-Hoc* de 4 Antipsicóticos Atípicos Combinados

Liu-Seifert H y Kinon B

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

[Discontinuation from Schizophrenia Treatment is Driven by Poor Symptom Response: A Post-Hoc Analysis of 4 Atypical Antipsychotics Combined]

International Congress on Schizophrenia Research, Abr 2005

Las principales causas de discontinuación del tratamiento con antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia parecen ser mala respuesta, empeoramiento de los síntomas y escasa tolerabilidad.

Introducción

La adhesión a la medicación antipsicótica prescrita es esencial para la eficacia del tratamiento. Sin embargo, por diversos motivos, un gran número de pacientes interrumpe la medicación, lo que puede conducir a la exacerbación de la enfermedad. Los autores efectuaron una investigación sistemática de las causas potenciales y patrones de discontinuación temprana del tratamiento antipsicótico; para ello utilizaron datos de interrupción del tratamiento provenientes de estudios clínicos controlados. El objetivo final fue establecer una mayor comprensión del fenómeno de abandono del tratamiento antipsicótico y la efectividad global de éste. La mejor comprensión de las razones y patrones de la discontinuación temprana pueden aportar una estrategia para mejorar la adhesión a largo plazo y para incrementar el logro de las metas de un tratamiento efectivo por parte de los pacientes.

Métodos

Los autores realizaron un análisis *post hoc* basado en cuatro estudios clínicos a doble ciego que incluyeron en total 822 pacientes tratados con olanzapina y 805 pacientes tratados con risperidona, quetiapina o ziprasidona.

Criterios de selección

Los estudios clínicos incluidos en este análisis, aleatorizados, controlados, a doble ciego, con una duración de 24 a 28 semanas, incluyeron pacientes con esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos (EA) o esquizofreniformes (EF). Cuatro estudios clínicos reunieron los criterios de inclusión: HGBG (olanzapina y risperidona), HGJB (olanzapina y quetiapina), GHJ (olanzapina y ziprasidona) y HGJU (olanzapina y ziprasidona).

Causas de discontinuación

Los investigadores de los estudios clínicos debían designar una de las siguientes razones de interrupción del tratamiento cuando ésta se produjera: eventos adversos, falta de cumplimiento de los criterios, falta de eficacia percibida por el paciente, falta de eficacia percibida por el médico, pérdida de seguimiento, falta de adhesión, conflicto personal, decisión del médico, decisión del patrocinador, recaída clínica (sólo para HGJB), respuesta satisfactoria (sólo para HGBG y HGJB).

Análisis de los datos

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento antipsicótico se basó en todos los pacientes que fueron aleatorizados en los cuatro estudios clínicos. Se determinó la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por diversas razones, lo que incluyó: mala respuesta, empeoramiento de los síntomas y falta de tolerancia a la medicación. Además, se evaluaron las diferencias en la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) entre los participantes que completaron el estudio y aquellos que lo abandonaron. El tiempo transcurrido hasta el momento de la interrupción del tratamiento debido a respuesta deficiente fue

determinado por el método de Kaplan-Meier para la decisión del paciente y del médico. La decisión del paciente incluyó su propia percepción, y la percepción de ambos. Se utilizó análisis de regresión logística para identificar entre las características de base los predictores significativos de discontinuación debido a respuesta deficiente según la decisión del paciente.

Datos demográficos

En total, los participantes fueron 1 627; con una media de edad de 39.53 años; la edad de inicio de la enfermedad fue de 23.48 años; 64.4% era de sexo masculino; 53.3% de raza blanca; 78.5% tenía diagnóstico de esquizofrenia; 20.84% presentaba trastorno EA, y 0.6%, trastorno EF.

El estudio HGBG incluyó pacientes con una edad promedio de 36.21 años; 81.7% tenía diagnóstico de esquizofrenia; 15.3% presentaba trastornos EA, y 2.9%, EF. Por su parte, en el estudio HGJB, los pacientes tenían 41 años en promedio: el 66.5% tenía diagnóstico de esquizofrenia y el 33.5%, de trastorno EA. En el estudio HGJ todos los pacientes –de 39 años en promedio– tenían diagnóstico de esquizofrenia. Finalmente, en el estudio HGJU, los pacientes tenían un promedio de 41 años; 56.6% con diagnóstico de esquizofrenia y 43.4% presentaba trastorno EA.

Resultados

Sobre el total de pacientes, el 47% completó el estudio y el 53% discontinuó. De estos últimos, el 36% presentó respuesta deficiente (19%) o empeoramiento de los síntomas (17%); el 12% mostró falta de tolerancia a la medicación y el resto por otras razones. Los pacientes que interrumpieron tempranamente el tratamiento habrían presentado un menor grado de mejoría inicial en comparación con aquellos que completaron el estudio. Los que discontinuaron la medicación debido a eventos adversos mostraron un índice de respuesta comparable al de los que completaron el estudio.

La interrupción debida a mala respuesta estuvo asociada en mayor medida con la preferencia del paciente que con la preferencia del médico (80% vs. 20%). La percepción por parte del paciente de la mala respuesta al tratamiento parece haber sido más temprana que la percepción del médico. La decisión de los pacientes de discontinuar el tratamiento parece haber estado determinada por la raza, la gravedad inicial de la enfermedad y por el tratamiento asignado.

La intolerancia a la medicación, que representó 12% de las interrupciones, reflejó pacientes que presentaron síntomas físicos posiblemente ausentes al inicio. Los informes al respecto incluyeron anomalías en el electrocardiograma (n = 6), vómitos (n = 5), mareos (n = 4), distonia (n = 3), fatiga (n = 3), anomalía en las pruebas de función hepática (n = 3) e incremento del peso (n = 3).

Conclusiones

Este estudio demostró que la respuesta deficiente al tratamiento o el empeoramiento de los síntomas psiquiátricos (en mayor medida), la falta de tolerancia a la medicación y la percepción de los pacientes de ausencia de mejoría contribuyeron al abandono del tratamiento antipsicótico, lo que puede amenazar el bienestar de los pacientes debido a las consecuencias mórbidas de la exacerbación de la enfermedad. En particular, los pacientes parecen haber estado especialmente susceptibles al tratamiento que podría no proveer una respuesta terapéutica temprana.

Aun con un adecuado grado de mejoría, algunos pacientes abandonaron tempranamente el tratamiento debido a eventos adversos, con lo cual no pudieron acceder al completo beneficio de la terapia a la que estaban respondiendo de modo satisfactorio. Un tratamiento efectivo debe ser aquel con el que los pacientes se sientan motivados a continuar a partir de la percepción subjetiva de mejoría clínica y de buena tolerabilidad.

La mejor comprensión de las causas de la discontinuación del tratamiento puede proveer la estrategia para mejorar la adhesión del paciente a la terapia prolongada y para incrementar el acceso del paciente a las metas de un tratamiento efectivo.

8 - Consecuencias del Estado Nutricional sobre la Evolución de la Enfermedad de Alzheimer y sobre la Respuesta al Tratamiento con Inhibidores de Acetilcolinesterasa

Vellas B, Lauque S, Gillette-Guyonnet S y colaboradores

Department of Internal Medicine and Clinical Gerontology, Centre Hospitalier Universitaire Purpan-Casselardit, Toulouse, Francia

[Impact of Nutritional Status on the Evolution of Alzheimer's Disease and on Response to Acetylcholinesterase Inhibitor Treatment]

Journal of Nutrition, Health and Aging 9(2):75-80, 2005

El riesgo de alteraciones nutricionales es frecuente en los pacientes domiciliarios. Parecen deteriorarse más rápido, aunque responden mejor a la terapia.

Cada vez se conoce mejor la historia natural de la enfermedad de Alzheimer (EA) en virtud de la publicación reciente de numerosos estudios longitudinales. En cambio, la evolución del estado nutricional y sus consecuencias sobre el pronóstico de la enfermedad en estos pacientes se comprenden menos. Sin embargo, éste es un aspecto importante a tener en cuenta ya que es común que los sujetos con EA sufran pérdida de peso. El descenso de peso puede asociarse con mayor riesgo de enfermedades intercurrentes, declinación cognitiva y progresión de la dependencia física. La identificación de los problemas nutricionales es uno de los puntos más importantes a tener en cuenta para evaluar, prevenir y corregir dichos trastornos en pacientes con EA. De hecho, recientemente los autores demostraron la eficacia de la corrección nutricional en sujetos con riesgo de presentar desnutrición –puntaje en la escala *Mini Nutritional Assessment* (MNA) de menos de 23.5. Asimismo, el estudio de los factores asociados con la pérdida de peso reviste importancia trascendente; cabe recordar que la pérdida de peso es uno de los principales efectos adversos de los tratamientos específicos de la enfermedad. Por el momento es complejo definir el perfil de aquellos pacientes tratados que están en riesgo de presentar trastornos del estado nutricional y estimar confiablemente el efecto del tratamiento, porque se han realizado pocos estudios prospectivos al respecto. El objetivo de este trabajo fue determinar las consecuencias del estado nutricional sobre la evolución de la EA y la respuesta al tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes seguidos prospectivamente en sus hogares durante un año.

Métodos

Se incluyeron 585 sujetos con demencia tipo EA seguidos cada 6 meses con un protocolo estandarizado. Los participantes fueron diagnosticados según criterios del DSM-IV y el NINCDS-ADRDA. Presentaban inicialmente demencia leve a moderada con un puntaje de 10 a 26 en la *Mini Mental State Examination* (MMSE), valores que corresponden a los estadios 3, 4 y 5 de la *Global Deterioration Scale* (GDS). Todos los pacientes podían moverse y vivir en sus propios hogares. Fueron sometidos a tomografía computarizada de cerebro, a pruebas de función tiroidea y evaluación neuropsicológica.

Se tuvieron en cuenta datos sociodemográficos –edad, sexo, nivel educativo y características de vivienda–; duración de la patología y tiempo transcurrido desde el diagnóstico de demencia; evaluación cognitiva según la MMSE; nivel de incapacidad física cuantificado con la ADL, una escala de medición de las actividades diarias; y estado nutricional valorado según mediciones antropométricas (peso, talla, espesor del pliegue cutáneo, índice de masa corporal) y bioquímicas (albúmina, prealbúmina y proteína C-reactiva). Asimismo se aplicó el MNA, el instrumento más ampliamente utilizado en la actualidad para evaluar el estado nutricional en pacientes de edad avanzada. Además, todos los participantes fueron sometidos a examen físico; se tuvo en cuenta el tratamiento con tacrina, donepecilo, rivastigmina o galantamina. Durante el seguimiento se registraron los eventos ocurridos en los 6 meses previos, en particular internaciones en hospitales, en instituciones, utilización de servicios de apoyo y otros cambios en la vida del enfermo y familiares.

Resultados

Los sujetos con mayor riesgo de presentar alteraciones nutricionales (puntaje MNA igual o por debajo de 23.5) tenían mayor edad y eran más delgados que aquellos con un estado nutricional satisfactorio. En relación con la funcionalidad cognitiva, el puntaje MMSE fue globalmente equivalente en los dos grupos. Se observó un mayor riesgo de alteración nutricional en relación con el sexo del enfermo: el 14% de los hombres presentó un puntaje MNA igual o inferior a 23.5 en comparación con el 31.5% de las mujeres ($p < 0.0001$) y con el hecho de que el paciente estuviese acompañado en su hogar por otra persona *versus* estar acompañado por el cónyuge (frecuencia de puntaje MNA igual o inferior a 23.5 del 30.4% y del 19.8%, respectivamente). Asimismo, se encontraron índices promedio en la escala Zarit (dimensión social y familiar de la enfermedad) en el límite de la significación en las personas a cargo de pacientes en riesgo de desnutrición en comparación con sujetos bien nutridos.

Una cohorte de 402 individuos fue evaluada nuevamente al año. La presencia de declinación cognitiva, según la MMSE, fue significativamente mayor en pacientes que en el momento de inclusión presentaron un puntaje MNA de 23.5 o menos en comparación con aquellos con valores más altos. Asimismo, en estos enfermos se comprobó un marcado descenso en la capacidad para realizar las actividades cotidianas. Los sujetos con riesgo de desnutrición más probablemente tuvieron un deterioro rápido en la MMSE; igualmente, la mayor dependencia de terceros al año de observación fue más común en sujetos con alto riesgo de alteraciones nutricionales en el momento de inclusión en el estudio. Por último, la internación en una institución también tendió a ser más prevalente en sujetos con riesgo de presentar alteraciones nutricionales al inicio del estudio.

Entre los pacientes sin tratamiento y con riesgo de presentar trastornos nutricionales, el 73.1% perdió 3 puntos o más en la MMSE en el transcurso de un año en comparación con el 48.8% de aquellos individuos no tratados en quienes el puntaje MNA fue superior a 23.5 en el momento de inclusión. Por su parte, en los enfermos con puntaje MNA de menos de 23.5, el riesgo de deterioro rápido en la MMSE se redujo significativamente entre los que recibieron tratamiento a lo largo de la investigación, respecto de los no tratados (*odds ratio* [OR] de 0.29). En cambio, esta relación no se encontró en sujetos tratados con un puntaje MNA de más de 23.5 en el momento de inclusión. El efecto beneficioso del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre la función cognitiva no parece, por ende, verse comprometido por el estado nutricional del enfermo aunque la respuesta a la terapia indudablemente parece más favorable en aquellos con riesgo de alteraciones nutricionales. Por último, se observó un menor riesgo de pérdida rápida de la funcionalidad cognitiva en la MMSE al año en los sujetos tratados que presentaban mayor probabilidad de presentar trastornos nutricionales y que tenían concentración de albúmina por debajo de 44 g/l (OR de 0.32). Esta interacción no se constató en pacientes tratados con niveles de albúmina mayores de ese valor, en el momento de inclusión.

Por último, no se observó mayor riesgo de pérdida de peso en sujetos con riesgo de desnutrición y tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa; más bien se registró la tendencia opuesta durante el seguimiento.

Discusión

En opinión de los autores, este trabajo claramente demuestra la frecuencia, importancia y consecuencias del estado nutricional desfavorable en pacientes con EA. Tal vez, este factor explique en parte por qué los estudios anteriores han brindado resultados contradictorios.

En esta investigación, al inicio el 25% de los pacientes presentó riesgo de sufrir alteraciones nutricionales; esta probabilidad fue aun mayor en mujeres y en aquellos cuidados por otra persona que no fuese el cónyuge. Por su parte, el riesgo de trastornos nutricionales no pareció relacionarse con las anomalías cognitivas, según la medición de la MMSE. El deterioro del estado nutricional tiene que ver esencialmente con una baja ingesta diaria, particularmente de vitaminas y minerales que parecen tener un papel esencial en la

función neurocognitiva. Algunos trabajos preliminares también indicaron que el puntaje de la MMSE se correlaciona con marcadores proteicos y biológicos.

Por el momento, parece crucial identificar los diversos problemas nutricionales, lo que podría ayudar a prevenir la desnutrición en enfermos con EA. Paradójicamente se observó que los pacientes con alteraciones nutricionales respondieron mejor al tratamiento, probablemente como consecuencia de los menores niveles de albúmina en plasma y mayor droga libre.

En conclusión, el estudio demuestra que el riesgo de alteraciones nutricionales es frecuente en pacientes con EA que viven en sus propios hogares. Estos enfermos parecen deteriorarse más rápidamente, aunque cabe señalar que responden mejor a la terapia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05704008.htm

9 - Duloxetina para el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor en Ancianos

Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH y colaboradores

Department of Psychiatry, University of California at San Francisco; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[*Duloxetine for the Treatment of Major Depressive Disorder in Older Patients*]

American Journal of Geriatric Psychiatry 13(3):227-235, Mar 2005

La duloxetina, en dosis de 60 mg/día, fue eficaz y segura en el tratamiento de la depresión mayor en personas de 55 años o más.

El trastorno depresivo mayor (TDM) en los adultos mayores constituye un enorme problema de salud pública, con tasas de prevalencia entre el 15% y el 27%, y del 9% al 42% en aquellos con patologías médicas o residentes en geriátricos. El TDM tiene efectos deletéreos sobre la calidad de vida, altera las actividades de la vida diaria e incrementa la morbimortalidad por causas médicas. Las personas mayores con depresión que consultan al médico, a menudo presentan síntomas somáticos más que un estado de ánimo deprimido, por lo cual la enfermedad es subdiagnosticada y subtratada. Los síntomas con que se presenta con frecuencia incluyen disminución del apetito, insomnio, menor energía y dolores inespecíficos. La existencia de cinco o más síntomas físicos es un factor predictivo independiente de TDM en pacientes ambulatorios. Los tratamientos actuales para la depresión producen una mejoría del 50% en solamente la mitad a dos tercios de las personas tratadas y logran la remisión en tan sólo un tercio de los casos.

Tanto la serotonina (5-HT) como la noradrenalina (NA) median la acción antidepresiva. Las investigaciones sugieren que la mejoría simultánea de la neurotransmisión por 5-HT y NA produce una mayor eficacia antidepresiva y un alivio más efectivo del dolor que acompaña a la depresión. La duloxetina es un inhibidor dual de la recaptación de 5-HT y NA, con menor afinidad por los receptores muscarínicos, histamina 1, alfa 1 adrenérgicos y otros receptores que median muchos de los efectos adversos asociados con los antidepresivos tricíclicos. La eficacia de la duloxetina en el TDM se estableció en cuatro estudios a doble ciego, controlados con placebo y los datos preclínicos indican que esta droga contribuiría a reducir el dolor. Los datos publicados sobre el uso de duloxetina en los ancianos son limitados. En este estudio, los autores describieron la eficacia y seguridad de la duloxetina en el tratamiento del TDM en personas de 55 años o más.

Métodos

Los datos sobre la eficacia de la duloxetina se obtuvieron de un grupo de pacientes con TDM de 55 años o más que participaron en

dos estudios idénticos, multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo (placebo, $n = 43$; 60 mg/día de duloxetina, $n = 47$) de 9 semanas de duración. Los datos sobre seguridad de estos pacientes se agruparon con los correspondientes a las personas de 55 años o más que participaron de cuatro ensayos clínicos, a doble ciego, controlados con placebo (placebo, $n = 90$; 40-120 mg/día de duloxetina, $n = 119$), de 8 a 9 semanas de duración. La edad promedio de los participantes fue de 63.3 años. Todos los individuos cumplieron con los criterios de TDM definidos por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. La evaluación de la medida principal de eficacia se realizó con la *Hamilton Rating Scale for Depression* (Ham-D-17). La respuesta al tratamiento se definió como el 50% de reducción en el puntaje total de la escala Ham-D-17 entre el nivel basal y el final del período de estudio; mientras que la remisión se definió como un puntaje total en la escala Ham-D-17 < 7 . Las medidas secundarias de eficacia se determinaron por las subescalas Ham-D-17, las escalas *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) y *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I). Los síntomas de dolor se evaluaron con escalas analógicas visuales (VAS).

Las medidas de seguridad registradas en cada visita de seguimiento comprendieron el relato de efectos adversos, la determinación del peso, presión arterial y frecuencia cardíaca y exámenes de laboratorio. Los efectos de la medicación sobre el funcionamiento sexual se evaluaron por la *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX).

En cuanto a la metodología estadística, las probabilidades de respuesta y remisión se estimaron mediante el modelo de efectos mixtos de medidas repetidas (MMRM). Los cambios medios entre el nivel basal y la última observación se evaluaron con el análisis de varianza de efectos fijos (ANOVA). Se determinaron las tasas de respuesta y remisión según el enfoque LOCF (análisis de la última observación). La mayoría de las medidas de seguridad como los eventos adversos, las discontinuaciones y los valores anormales de los signos vitales se analizaron por la prueba exacta de Fisher y en algunos casos por la prueba de chi al cuadrado. Para valorar los puntajes en la escala ASEX se utilizó el análisis de covarianza.

Resultados

Los resultados combinados de los dos estudios de eficacia mostraron que la duloxetina fue significativamente superior al placebo en la mejoría en los puntajes totales de la escala Ham-D-17 ($p = 0.014$). Los pacientes tratados con duloxetina también tuvieron mayores probabilidades, estadísticamente significativas, de remisión (44.1%) y respuesta (52.8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (16.1% y 28%, respectivamente) luego de 9 semanas de tratamiento ($p = 0.033$ y $p = 0.052$). Las tasas de respuesta fueron del 41.3% en el grupo de duloxetina y del 23.8% en el grupo placebo ($p = 0.112$); mientras que las tasas de remisión fueron del 30.4% y del 14.3%, respectivamente ($p = 0.080$). Cuando las tasas de respuesta se compararon con las de los pacientes menores de 55 años que también participaron en los dos estudios, la diferencia droga-placebo fue la misma: 18%. El análisis de las medidas secundarias de eficacia también demostró la superioridad, estadísticamente significativa de la duloxetina con respecto al placebo. La duloxetina demostró ser eficaz sobre diversas medidas de dolor. En cuanto a la mejoría, las medias de los porcentajes de cambio con respecto a los valores basales para el dolor total, dolor dorsal y dolor al despertar oscilaron entre el 39% y el 46% en el grupo de duloxetina en comparación con menos del 10% en el grupo placebo ($p < 0.05$). El mayor efecto de la duloxetina sobre el dolor se produjo en la primera semana de tratamiento.

La incidencia de eventos adversos graves entre los pacientes tratados con duloxetina y placebo fue del 1.7% y del 4.4%, respectivamente. Las interrupciones del tratamiento debidas a efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo de duloxetina en comparación con el grupo placebo (21% versus 6.7%, respectivamente, $p = 0.005$). Los eventos adversos secundarios al tratamiento que se produjeron con más frecuencia y en forma significativa en los individuos que recibieron duloxetina en comparación con aquellos tratados con placebo fueron náuseas, en

una tasa comparable a la observada en varios estudios con ISRS realizados en adultos mayores. Las náuseas fueron calificadas como de intensidad leve o moderada por la mayor parte de los pacientes. En los individuos que continuaron con la terapia, las náuseas se resolvieron progresivamente a lo largo del tiempo. Las tasas de interrupción del tratamiento y la mayoría de las reacciones adversas no parecieron ser dependientes de las dosis, pero el número de pacientes para cada dosis fue pequeño.

Los aumentos anormales en los signos vitales no fueron significativamente diferentes en el grupo de duloxetina en comparación con el grupo placebo. La incidencia de alteraciones en los exámenes de laboratorio fue baja y no difirió significativamente entre los grupos. No se observaron diferencias significativas en el puntaje total de la escala ASEX en el grupo de duloxetina comparado con el grupo placebo (0.09 vs. 0.24, respectivamente). Los pacientes tratados con duloxetina mostraron una disminución media en el peso de 0.46 kg, la cual difirió significativamente con el incremento medio de 0.18 kg observado en el grupo placebo ($p = 0.004$). Se informó pérdida de peso como un efecto adverso en 2 de 119 personas que recibieron duloxetina comparado con 0 de 90 de las tratadas con placebo ($p = 0.507$). Las reacciones adversas que fueron comunicadas por $> 2\%$ de los pacientes luego de la suspensión abrupta del tratamiento con duloxetina fueron mareos, cefalea, nasofaringitis y náusea.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados iniciales mostraron que en los pacientes con TDM de 55 años o más, la duloxetina en dosis de 60 mg/día fue más eficaz que el placebo tanto en el alivio de los síntomas de depresión como de dolor, probablemente por su acción dual sobre la inhibición de la recaptación de 5-HT y NA. Sin embargo, estos datos se obtuvieron en un número no muy grande de pacientes relativamente jóvenes (edad promedio 63.3 años). La duloxetina mostró ser bien tolerada y segura, con un perfil de eventos cardiovasculares relativamente benignos, similar al de otros agentes ISRS. Es necesaria la realización de más estudios para evaluar la eficacia y seguridad de la duloxetina en personas de mayor edad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05808027.htm

10 - Efectos Neurocognitivos Característicos de la Estimulación Magnética Transcranial Repetitiva y de la Terapia Electroconvulsiva en la Depresión Grave

Schulze-Rauschenbach S, Harms U, Schlaepfer T y colaboradores

Department of Psychiatry, University of Bonn, Bonn, Alemania

[*Distinctive Neurocognitive Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy in Major Depression*]

British Journal of Psychiatry 186:410-416, May 2005

El desempeño neurocognitivo mejoró o permaneció constante en los pacientes que recibieron estimulación repetitiva transcranial.

La terapia electroconvulsiva (TEC) es altamente eficaz para el tratamiento de la depresión grave. Durante la última década, la estimulación magnética transcranial ha surgido como una nueva modalidad terapéutica para este tipo de trastorno. Algunos ensayos aleatorizados han sugerido que la estimulación transcranial de tipo repetitiva (ETR) podría ser tan efectiva como la TEC para casos de depresión no psicótica. Para sopesar los beneficios y riesgos de ambas terapéuticas, los efectos adversos en el área cognitiva son un tema importante. Se ha observado que la TEC induce amnesia anterógrada o retrógrada, las cuales tienden a desaparecer en semanas o meses. Sin embargo, una revisión de las apreciaciones de los pacientes sobre la TEC indica

que el deterioro persistente de la memoria luego de este tratamiento puede ser más frecuente que lo observado con la batería de pruebas neurocognitivas estándar.

Métodos

En este estudio participaron 30 pacientes (16 hombres y 14 mujeres, con un promedio de edad de 47 años) derivados al Hospital Universitario Psiquiátrico de Bonn por trastorno depresivo grave no psicótico. Todos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: presentaban diagnóstico de depresión grave según DSM-IV, eran mayores de 18 años, no tuvieron respuesta al tratamiento con dos tipos de antidepressivos a dosis adecuadas durante un mínimo de 4 semanas, y no habían sido tratados con TEC o ETR con anterioridad. Todos los participantes recibieron una terapéutica u otra, según sus deseos o por la recomendación de su médico derivador, a menos que existiesen criterios de exclusión específicos para su uso. De esta manera, 16 casos recibieron ETR (dos o tres veces por semana con aplicación de estimulación sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda), y los restantes, TEC (unilateral y sobre el hemisferio derecho, ya que todos eran diestros). Ambos grupos fueron comparables en términos de edad, sexo, grado de depresión y coeficiente intelectual verbal. Quince voluntarios sanos con edad, sexo, nivel de educación y coeficiente intelectual equiparables conformaron el grupo control. Los efectos clínicos de la ETR y de la TEC se evaluaron mediante la escala de 17 ítem de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Depression*, HRSD), y la *Beck Depression Inventory* (BDI), las cuales se realizaron antes y después de haber recibido el tratamiento. Los efectos cognitivos se analizaron a través de pruebas neuropsicológicas minuciosas con especial énfasis en las funciones de la memoria.

Resultados

Ambas modalidades terapéuticas provocaron una reducción marcada de la depresión, según lo evaluado por las escalas HRSD y BDI. En el grupo de pacientes que recibió TEC, los puntajes medios de la HRSD descendieron en un 35% (de 22.1 a 14.5; $p < 0.001$). En los participantes tratados con ETR, los puntajes de la misma escala disminuyeron en un 39% (de 21.3 a 13.0; $p < 0.001$). El análisis de varianza mostró un efecto significativo con el tiempo, pero no de grupo ni interacciones. Se hallaron resultados similares para la escala BDI, ya que sus puntajes disminuyeron en 24% y en 27% de acuerdo al tratamiento con TEC o ETR, respectivamente. Al igual que lo observado con la otra escala, el análisis de varianza evidenció un efecto significativo con el tiempo. Se consideró que los participantes habían respondido al tratamiento si su puntaje final de la escala HRSD descendía en un 50% o más con respecto al valor inicial. De acuerdo con este criterio, el 46% de los pacientes que recibieron TEC y el 44% de los tratados con ETR respondieron a la terapéutica implementada ($p =$ no significativa entre los grupos).

Luego del tratamiento, aparecieron diferencias significativas en relación con las funciones específicas de la memoria; estas diferencias favorecieron al tratamiento con ETR. Con esta terapéutica el desempeño cognitivo mejoró o se mantuvo, mientras que en el otro grupo aparecieron déficit en la memoria, con persistencia de las quejas con respecto a ésta por parte de los pacientes. En general, se hallaron diferencias significativas entre los grupos en la memoria anterógrada verbal, en dos parámetros de la memoria retrógrada y en la estimación subjetiva de los pacientes de su propia capacidad de memoria. Así, los participantes tratados con TEC cometieron más errores que aquellos que recibieron ETR en el reconocimiento de las palabras aprendidas antes del tratamiento. Aquellos casos tratados con ETR informaron que su memoria había mejorado significativamente luego del tratamiento, mientras que quienes fueron tratados con el otro método no informaron cambios.

Discusión

Comentan los autores que la conclusión principal que deriva de este estudio es concerniente a los efectos cognitivos de la TEC unilateral y de la ETR prefrontal izquierda en pacientes con depresión grave, ya que este trabajo se diseñó para analizar dichos efectos con mediciones neuropsicológicas sensibles. Debido a que el efecto antidepressivo de ambos tratamientos fue

idéntico y a que los grupos presentaron características similares antes de efectuar las terapéuticas, las diferencias observadas pueden atribuirse a las modalidades empleadas. En los participantes tratados con TEC ninguna variable cognitiva mejoró luego del tratamiento, mientras que en los tratados con ETR se observaron mejorías en algunas mediciones objetivas de la memoria, con una mejoría paralela del puntaje subjetivo con la del estado de ánimo.

En cuanto a la efectividad clínica, los dos tratamientos parecieron ser equivalentes para la depresión no psicótica refractaria o resistente al tratamiento.

Las limitaciones del estudio que se destacan incluyen, entre otras, la ausencia de seguimiento a largo plazo, el número pequeño de participantes incluido en cada grupo tratado y la falta de aleatorización, lo que limita las conclusiones acerca de su eficacia clínica.

Los autores concluyen que, en vistas de los resultados obtenidos, la ETR no tiene efectos adversos sobre la memoria en comparación con la TEC unilateral.



Información adicional en
www.sicssalud.com/dato/dat043/05809024.htm

11 - Efectos de la Atomoxetina Sobre el Crecimiento en Pacientes Pediátricos con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Spencer TJ, Newcorn JH, Kratochvil CJ y colaboradores

Massachusetts General Hospital, Boston; Mount Sinai Medical Center, Nueva York, EE.UU.

[*Effects of Atomoxetine on Growth after 2-Year Treatment Among Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*]

Pediatrics 116(1):74-80, Jul 2005

La atomoxetina no produjo modificación significativa alguna sobre el crecimiento de niños con ADHD evaluados por 2 años o más.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) constituye uno de los trastornos psiquiátricos más comunes en la infancia y actualmente la farmacoterapia se considera como la intervención más efectiva para la mayoría de los pacientes. Debido a que el ADHD es un trastorno crónico, el tratamiento típicamente debe mantenerse por periodos de meses a años y, como consecuencia, los potenciales efectos sobre el crecimiento constituyen un motivo de interés y preocupación. Estudios recientes sugirieron que la iniciación de la terapia psicoestimulante se asocia con una disminución leve de las tasas de crecimiento que se compensa con el tiempo y, por ende, tanto los aumentos de peso como de estatura se hallan próximos a los valores esperados.

La atomoxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina selectivo y no estimulante aprobado por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el tratamiento del ADHD. En este metaanálisis se analizaron los efectos de la droga sobre el crecimiento.

Métodos

Se agruparon los datos de 13 ensayos multicéntricos, realizados en 90 centros de EE.UU. como parte del programa de desarrollo clínico de la atomoxetina. Participaron niños y adolescentes de entre 6 y 16 años (edad media: 10.6 años) al momento de la evaluación inicial. El ADHD se definió de acuerdo con los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* y se valoró y confirmó clínicamente por la *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*.

Los estudios permitieron a los pacientes que completaron el tratamiento a corto plazo la opción de continuar la terapia en

una fase de extensión de hasta 5 años adicionales. Las fases de extensión de estos ensayos oscilaron entre 6 semanas y 2 años y utilizaron similares gamas de dosis, con una dosis objetivo de 1.2 mg/kg/día y una dosis máxima de 1.8 mg/kg/día, en una o dos tomas diarias.

A todos los participantes se les realizó una historia clínica y un examen físico completo en el momento del ingreso al estudio inicial y luego al momento de la incorporación a la fase de extensión. En el momento del ingreso al estudio inicial y después periódicamente se efectuaron exámenes de laboratorio de rutina y electrocardiogramas para valorar la seguridad. El peso se midió en cada consulta de seguimiento en todos los ensayos; mientras que la estatura se determinó en las consultas iniciales y finales de todos los estudios. En la fase de extensión, la estatura se midió al ingreso y luego a intervalos regulares que no superaron los 6 meses.

Con propósitos estadísticos, se definieron dos poblaciones de estudio, la primera incluyó los pacientes que completaron 2 años o más de tratamiento con atomoxetina y que tuvieron mediciones de talla y peso después de los 2 años de exposición a la droga; mientras que la segunda incorporó todos los niños que recibieron terapia con atomoxetina y que tuvieron > 1 mediciones de peso y talla.

Para la primera población de estudio, los cambios en el peso y la estatura y en los percentilos correspondientes, de acuerdo con las tablas normativas de población para edad y sexo, se calcularon para todo el período de exposición al fármaco y para períodos seleccionados de hasta por 2 años. Con la segunda población, se realizaron dos análisis adicionales a fin de evaluar el efecto de la suspensión del tratamiento sobre los resultados del análisis que incluyó sólo a los pacientes con 2 años de exposición a la droga. Estos análisis comprendieron las pruebas de la *t* para comparar los resultados de los niños que interrumpieron la medicación luego de 0 a 3, 3 a 6, 6 a 12 o 12 a 18 meses de la exposición, con los correspondientes a aquellos con 2 años o más de exposición a la droga y los análisis de medidas repetidas para determinar los puntajes *z* para peso y estatura, y los efectos de la duración de la exposición a atomoxetina.

Las mediciones de peso y estatura se analizaron, como valores reales y después de la conversión a percentilos y puntajes *z*, con las tablas de crecimiento de los *Centers for Disease Control and Prevention*. Los cambios entre los valores basales y finales de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y puntajes *z* se resumieron separadamente para subgrupos de pacientes determinados de acuerdo con la edad, el sexo y la dosis diaria de atomoxetina. Las diferencias entre los subgrupos se analizaron con el modelo de covarianza y los análisis de medidas repetidas.

Resultados

Un total de 2 551 pacientes fueron tratados con atomoxetina y tuvieron mediciones basales de peso y talla; 419 recibieron atomoxetina por 2 años o más, de los cuales, después de 2 años, 412 tuvieron una medición de peso, y 382 una medición de estatura. En los 412 niños con una medición de peso después de los 2 años hubo un marcado incremento absoluto en la media del peso de aproximadamente 10.79 kg al final del período de seguimiento; una disminución relativa con respecto a los niveles basales de peso de 2.7 percentilos ($p = 0.02$), correspondiente a 0.87 kg. Sin embargo, comparado con la talla final, el peso final fue aun levemente superior al esperado (media del percentilo de IMC: 59.6, puntaje *z*: 0.35). En los 382 niños con una medición de talla después de los 2 años, hubo un incremento absoluto en la media de la talla (13.3 cm al final), una leve disminución con respecto a los valores medios normativos basales de talla de 2.2 percentilos ($p = 0.02$), correspondiente a 0.44 cm.

Los gráficos de velocidad de crecimiento de peso y estatura mostraron una disminución inicial (primeros 6 meses) seguida de un mantenimiento de los percentilos a lo largo del tiempo. Resultados similares se observaron con los análisis de medidas repetidas de los puntajes *z* que incluyeron a todos los pacientes enrolados. Tanto para el peso como para la estatura, los niños

en los cuartiles más bajos a nivel basal mostraron un incremento en el percentilo final; mientras que aquellos en los cuartiles más altos presentaron una disminución en el percentilo final; un cambio concomitante se observó con el IMC.

En general, los cambios en el peso y talla entre los niveles basales y finales (puntajes *z*) se correlacionaron significativamente. El porcentaje de pacientes con pesos de 1.5 desvíos estándar por debajo de la media de la población general se incrementó significativamente entre el nivel basal (3.6%) y el final (7.3%, $p = 0.008$).

En el análisis de subgrupos no se encontraron efectos significativos sobre los cambios basales y finales de peso y talla o IMC con las dosis de atomoxetina ni la raza o el sexo. Sin embargo, el análisis de medidas repetidas mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los sexos en los valores de peso, con mayores disminuciones de peso en las mujeres, que se compensaron con el tiempo.

En cambio, se demostró un efecto significativo de la edad en cuanto al peso (< 9 años, disminución; 9 a 13 años, cambios leves, y > 13 años, sin cambios) y la estatura (< 9 años, disminución; 9 a 13 años, pequeñas disminuciones, y > 13 años, incrementos). El análisis de medidas repetidas también mostró una diferencia estadísticamente significativa con los grupos etarios.

Para el IMC no hubo efectos estadísticamente significativos de la edad. En cuanto a la evaluación de los efectos de la suspensión del tratamiento, sólo se observó un cambio estadísticamente significativo sobre el peso entre los pacientes que interrumpieron la medicación luego de 3 a 6 meses y aquellos que la recibieron por 2 años. Estos últimos mostraron una mayor disminución en el peso, aunque esta observación no sugiere una tendencia clínica significativa. Con respecto a la talla, sólo se observó una mínima diferencia estadísticamente significativa en el grupo de 12-18 meses, pero no sugirió una tendencia clínica de significación.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que en los pacientes pediátricos tratados por 2 años o más con atomoxetina en dosis usuales, las velocidades medias de crecimiento se enlentecieron moderadamente para el peso y levemente para la talla durante los 6 meses iniciales de tratamiento, aunque durante los 18 meses o más subsiguientes resultaron las esperadas. Luego de 2 años o más de terapia, las medias de peso y talla se incrementaron a los valores cercanos a los predichos para edad y sexo.

El hallazgo de un efecto agudo de la atomoxetina que se resolvió durante el tratamiento crónico puede estar relacionado con diversos factores. El comienzo del tratamiento con atomoxetina se asocia con una disminución del apetito que pudo llevar a la disminución inicial en el peso y el incremento en el tono noradrenérgico producido por la medicación pudo afectar los sistemas neuroendocrinos que modulan el crecimiento que luego recuperaron la homeostasis.

En conclusión, a nivel grupal sólo se observó un mínimo efecto de la atomoxetina sobre la talla luego de dos años de tratamiento; mientras que en los niños con mayor riesgo (menores cuartiles a nivel) parece no haber efecto. Es importante el monitoreo periódico del crecimiento durante el tratamiento con atomoxetina.



Información adicional en
www.siiicsalud.com/dato/dat043/05809004.htm

12 - Cambios Cerebrales tras un Primer Episodio Psicótico Tratado con Haloperidol u Olanzapina

Lieberman J, Tollefson G, Charles C y colaboradores

Departments of Psychiatry, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill; Dartmouth Medical School, Hanover; University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia; University of Toronto Faculty of Medicine, Toronto, Canadá; University of Utrecht, Utrecht, Países Bajos y otros centros participantes

[*Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis*]

Archives of General Psychiatry 62(4):361-370, Abr 2005

El uso de olanzapina se asocia con mejoría clínica y cambios en el volumen cerebral en pacientes con esquizofrenia de reciente inicio.

Las anomalías en la estructura del cerebro han sido descritas extensamente en pacientes con esquizofrenia. Entre los hallazgos morfológicos más demostrados se mencionan diferencias en el volumen del sistema ventricular y en regiones de la sustancia gris cortical y subcortical. Los estudios longitudinales en los que se emplearon imágenes por resonancia magnética (IRM) han demostrado que estos cambios pueden ser progresivos y estar vinculados con los resultados clínicos en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, con esquizofrenia de inicio en la infancia o con esquizofrenia crónica. Estos hallazgos sugieren que, aunque la esquizofrenia puede originarse a partir de una diátesis en el desarrollo neurológico, su fisiopatología puede ser progresiva luego del comienzo de la enfermedad. También surge el interrogante sobre el papel que podría tener la medicación en la mejoría de los cambios morfológicos o en la contribución a que se produzcan estos cambios. Los autores analizaron estas cuestiones en un ensayo controlado sobre el primer episodio de psicosis, en el cual los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento a doble ciego con un agente antipsicótico convencional (haloperidol) o con uno atípico (olanzapina). Además, formularon la hipótesis de que existiría un menor cambio con el transcurso del tiempo en el volumen de la sustancia gris (VSG) y en los volúmenes de los ventrículos laterales (VVL) en pacientes tratados con olanzapina respecto de los que recibieron haloperidol; que el descenso del VSG y el incremento de los VVL se asociaría con mejoría en las escalas de funcionamiento neurocognitivo y psicopatológicas; y que el volumen del núcleo caudado se incrementaría como respuesta al tratamiento con haloperidol y que no cambiaría con olanzapina.

Métodos y pacientes

Este estudio, de carácter longitudinal, se realizó entre el 1 de marzo de 1997 y el 31 de julio de 2001 en 14 centros académicos de los EE.UU., Canadá, Reino Unido y los Países Bajos. Los criterios de inclusión establecidos por los autores fueron: edad entre 16 y 40 años, comienzo de los síntomas psicóticos antes de los 35 años y diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo de acuerdo con el DSM-IV. Los pacientes seleccionados fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 5 a 20 mg/d de olanzapina o con 2 a 20 mg/d de haloperidol por un término de hasta 104 semanas. Las drogas concomitantes permitidas fueron lorazepam, diazepam e hidrato de cloral. También, si aparecían síntomas extrapiramidales de importancia, se permitió el empleo de mesilato de benzotropina, biperideno, clorhidrato de propanolol o de procliclidina. No se permitió el uso de antidepresivos, excepto fluoxetina, o de estabilizadores del estado de ánimo durante las primeras 12 semanas del ensayo; no obstante, pudieron agregarse con posterioridad según fuese necesario. Se tomaron IRM al comienzo (visita inicial) y a las semanas 12, 24, 52 y 104 para la valoración del criterio primario de eficacia, es decir, el cambio en los volúmenes cerebrales. Otras de las valoraciones incluyeron los resultados psicopatológicos y neurocognitivos. Los primeros fueron evaluados mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y la escala *Clinical*

Global Impressions-Severity; y los últimos a través de una batería de pruebas que incluyó la valoración de la atención, fluencia verbal, memoria verbal, aprendizaje, procesamiento visual y motor y velocidad motora. El grupo control quedó formado por 58 voluntarios sin antecedentes psiquiátricos y con características demográficas similares a las de los pacientes.

Resultados

Doscientos sesenta y tres pacientes fueron asignados a los grupos de tratamiento activo: 131 al grupo que recibió olanzapina y 132 al grupo de haloperidol. El análisis por intención de tratar (ITT) incluyó a todos los pacientes con IRM basales. Una subpoblación, denominada MITT, incluyó a todos los participantes con IRM al inicio y al menos 1 más durante el período de seguimiento y bajo tratamiento activo. Las muestras que conformaron estos dos análisis no presentaron variaciones significativas respecto de sus características clínicas y demográficas. El análisis corregido de las áreas de interés analizadas mediante IRM (cerebro total, sustancia blanca, ventrículos laterales, VSG, tercer ventrículo y núcleo caudado) mostró una diferencia significativa en los VSG entre ambos grupos de tratamiento entre las semanas 12 y 24. El grupo asignado a olanzapina pareció retener los VSG, mientras que en los tratados con haloperidol se observó una tendencia a la pérdida de sustancia con el transcurso del tiempo; la mayor parte de ella pareció ocurrir durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Aunque la magnitud de las diferencias entre los grupos permaneció constante con el tiempo, en los puntos de tiempo más alejados se perdió el nivel de significación estadística, debido a que el error estándar de las estimaciones se incrementó como resultado del aumento del número de participantes que no completaron el ensayo.

El volumen del núcleo caudado se incrementó en el grupo tratado con haloperidol en comparación con los que recibieron olanzapina. Las diferencias alcanzaron significación estadística a las semanas 24, 52 y 104. Se hallaron asociaciones significativas entre los cambios en el puntaje de la PANSS y de los VVL. Para el grupo tratado con olanzapina, las mejorías más importantes en los puntajes totales de la PANSS y de los síntomas negativos se asociaron con menor incremento de los VVL. Para el grupo tratado con haloperidol, estas asociaciones no fueron significativas; en este grupo se evidenció un grado menor de mejoría en las pruebas neurocognitivas, con mayor reducción de los VSG. En los participantes del grupo control no se hallaron cambios en los VSG con el transcurso del tiempo.

Comentarios y conclusión

Estos resultados se corresponden con los de estudios previos realizados durante el primer episodio de esquizofrenia que informaron cambios en el volumen de la sustancia gris con el paso del tiempo. El volumen del núcleo caudado se incrementó con la terapia con antipsicóticos convencionales, pero no con la de agentes atípicos. El principal hallazgo de este trabajo fue la diferencia significativa en el curso y en la magnitud de estos cambios observada en los pacientes que reciben haloperidol u olanzapina.

En los pacientes con un primer episodio psicótico se observó una diferencia significativa en los cambios de volumen determinados por IRM entre los grupos de tratamiento. El haloperidol se asoció con reducciones significativas de los VSG, mientras que la terapia con olanzapina no presentó esta asociación. El análisis *post hoc* sugirió que los efectos del tratamiento sobre el volumen del cerebro y la fisiopatología de la esquizofrenia pueden estar vinculados. Los diferentes efectos de los tratamientos sobre la morfología cerebral podrían deberse a la toxicidad asociada con el haloperidol o al mayor efecto terapéutico de la olanzapina.

Si bien estos resultados requieren confirmación, permiten sugerir que hay diferencias significativas entre un agente antipsicótico convencional (haloperidol) y uno atípico (olanzapina), que se debe a ventajas en la eficacia o en la seguridad y que se refleja por un patrón diferente de cambios en el volumen cerebral y en la respuesta clínica. La olanzapina se asocia con mejoría clínica y volumétrica en pacientes con esquizofrenia de reciente inicio.