

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 - Comienzo de Acción de la Duloxetina a 60 mg en una Única Dosis Diaria: Estudios Controlados con Placebo, a Doble Ciego

Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ y colaboradores

Cyberonics, Houston; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Onset of Action for Duloxetine 60 mg Once Daily: Double-Blind, Placebo-Controlled Studies]

Journal of Psychiatric Research 39:161-172, 2005

En el presente análisis, los pacientes tratados con duloxetina mostraron mejorías clínicamente significativas dentro de las primeras semanas del tratamiento.

Está ampliamente aceptado que la mayoría de las medicaciones antidepressivas requieren un lapso de 2 a 4 semanas luego del inicio del tratamiento, para que se observen mejorías clínicamente relevantes entre los pacientes. Durante ese intervalo, los individuos permanecen sintomáticos y con funcionalidad alterada. Este período de latencia puede contribuir a la idea de que la medicación o la dosis no resultan efectivas. Este hecho puede llevar a su vez a la innecesaria titulación de la dosis por el médico, o a la disminución de la aceptación del esquema posológico por parte del paciente.

Se han planteado preguntas acerca de si resulta posible acelerar la respuesta a la medicación antidepressiva. En estudios previos la combinación de desipramina con fluoxetina produjo efectos antidepressivos más rápidamente que la desipramina sola, por lo que la estrategia de administración dual puede acelerar ese tiempo de respuesta. Asimismo, se informó la mayor rapidez de acción de la mirtazapina en comparación con los inhibidores de recaptación de serotonina. Los autores del presente trabajo emplearon una gama de determinaciones de evolución y de abordajes analíticos, con el objetivo de caracterizar el tiempo hasta la mejoría clínicamente significativa para la duloxetina, en relación con la sintomatología global y con evaluaciones generales de bienestar, así como con aspectos específicos de la depresión tales como los síntomas emocionales centrales.

Material y métodos

La presente investigación empleó los datos provenientes de 2 estudios idénticos, aunque independientes, controlados con placebo, que evaluaron la administración de duloxetina a 60 mg en una sola dosis diaria. Los resultados de esos ensayos habían sido informados previamente, y representaban todos los datos actualmente disponibles para la duloxetina en esa dosificación, entre la población de pacientes con depresión mayor. Ambos estudios habían dado pruebas de la eficacia de la duloxetina en forma significativamente superior al placebo, tanto para los objetivos de evaluación primaria como secundaria y, si bien la separación con respecto al placebo se observó en muchos casos a partir de la semana 1, ninguno de los informes originales incluía un análisis en profundidad del momento de comienzo de acción de la droga.

La determinación primaria de la eficacia en ambos ensayos se efectuó por medio de los 17 ítem de la *Hamilton Rating Scale for Depression*, que se registró en cada visita del estudio, en las semanas 1, 2, 3, 5, 7 y 9.

Se utilizaron otras escalas, incluyendo la subescala de Maier, como medida secundaria.

Resultados

Fueron asignados en forma aleatorizada 512 pacientes para recibir placebo (n = 261) o 60 mg de duloxetina (n = 251) en una sola dosis diaria durante 9 semanas. Los 495 individuos que tuvieron por lo menos 1 observación posaleatorización formaron parte de los análisis de eficacia. Los pacientes tratados con duloxetina alcanzaron cada uno de los 20 niveles definidos de mejoría (HAMD-17) significativamente más rápido que los que recibieron placebo (p < 0.01). Los tiempos medios para lograr mejorías sostenidas del 10%, 20% o 30%, en la escala total de Hamilton y subescala de Maier para los individuos tratados con duloxetina fueron de 14 días, 21 días y 35 días, respectivamente. Menos de la mitad de los individuos que recibieron placebo alcanzaron mejorías sostenidas del 30% en la Escala Total de Hamilton, o mejorías del 20% a 30% en la Subescala de Maier hacia el final de la novena semana del estudio. En los casos en que se pudieron realizar las comparaciones, los tiempos hasta obtener mejorías sostenidas en los pacientes tratados con placebo fueron por lo menos el doble de aquellos observados en los individuos a quienes se les administró duloxetina.

Discusión

El objetivo del presente análisis fue caracterizar el momento del comienzo de acción para la actividad antidepressiva de la duloxetina. Ante la falta de una droga activa para la comparación, no sería adecuado extraer conclusiones con respecto a ese tiempo de acción en relación con otras farmacoterapias. Se puede destacar, sin embargo, que las comparaciones apropiadas y bien controladas basadas en definiciones y métodos específicos para determinar el comienzo de acción de los antidepressivos, han sido realizadas poco frecuentemente.

Fueron observadas ventajas significativas sobre la sintomatología en la Escala Total de Hamilton para las subescalas focalizadas en los síntomas centrales de la depresión y sobre las determinaciones globales del médico y del paciente acerca de los síntomas depresivos.

Resulta importante enfatizar la relevancia clínica de la mejoría sostenida de los síntomas depresivos. Una medicación antidepressiva que produzca un rápido inicio de acción solamente para alcanzar una meseta de eficacia inmediatamente después es de poco beneficio para el paciente. En forma similar, una medicación que demuestre comienzo de eficacia en forma temprana, seguida por una recaída (similar a lo que ocurre con el placebo), tiene escaso valor terapéutico. Por tal motivo, un nivel sostenido de mejoría en los síntomas depresivos debería seguir a un rápido comienzo de acción para la eficacia.

Conclusión

En el presente análisis, los pacientes tratados con duloxetina mostraron mejorías clínicamente significativas dentro de las primeras semanas del tratamiento. Aproximadamente el 35% de las mejorías desde los valores basales hasta los objetivos de evaluación tuvieron lugar durante la primera semana de la terapia, y aproximadamente el 50% de la mejoría total se obtuvo luego de las 2 semanas de tratamiento. La probabilidad de lograr una evolución óptima del tratamiento, como la remisión, se incrementó con el empleo continuado de la droga a lo largo del tiempo, y algunos de los métodos empleados en el estudio demostraron particular utilidad para separar en forma efectiva la respuesta a la droga de la del placebo.

Ensayos futuros sobre el momento del comienzo de acción de los antidepressivos deberían incorporar las ideas sugeridas por

otros autores en este campo, como por ejemplo predefinir los criterios para determinar la respuesta al tratamiento como "significativa" o "clínicamente relevante", una frecuencia suficiente de visitas del paciente en los estadios tempranos del estudio, y el empleo de otras escalas para la depresión además de la de Hamilton. Estudios adicionales sobre este tema pueden también requerir comparaciones directas con una droga activa, concluyen los autores, y deberán ser diseñados específicamente para evaluar el momento del comienzo de acción de esas drogas.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/dat045/05o12000.htm

4 - ¿Las Distorsiones Cognitivas Median la Relación entre los Factores de Riesgo y la Sintomatología de la Depresión Posparto?

Church NF, Brechman-Toussaint ML, Hine DW

School of Psychology, University of New England, Armidale, Australia

[Do Dysfunctional Cognitions Mediate the Relationship between Risk Factors and Postnatal Depression Symptomatology?]

Journal of Affective Disorders 87(1):65-72, Jul 2005

Los factores de riesgo que influirían indirectamente en la depresión posparto incluyen dos mediadores cognitivos diferentes: distorsiones cognitivas maternas y generales.

Los factores de riesgo para la depresión posnatal (DP) son similares a los de la depresión general pero incluyen elementos propios como las complicaciones del parto y el temperamento del neonato ya que, por ejemplo, un niño muy irritable puede triplicar las probabilidades para la aparición de DP. Según las teorías cognitivas otro factor de riesgo para la depresión son los esquemas cognitivos maladaptativos enfocados negativamente, los cuales actuarían como filtro perceptivo para los eventos externos y caracterizados por sentimientos de insuficiencia, falta de adecuación personal y desesperanza autorreferencial, respecto del mundo y del futuro.

Muchos estudios muestran una relación positiva entre el estilo de pensamiento negativo y la depresión, y otros indican que el tratamiento de la condición negativa mejora significativamente la sintomatología de la depresión.

En relación con la DP, se vio su asociación con las distorsiones cognitivas. Un estudio demostró que la insuficiencia personal, cuantificada mediante la subescala de evaluación del desempeño de la escala de actitud disfuncional, predecía el aumento de la DP en mujeres que habían comunicado estrés parental. Otros autores mostraron que algunas mujeres con DP tenían cogniciones negativas específicas de situación, es decir una preocupación negativa respecto de su transición a la maternidad.

El hecho de que no todas las mujeres con DP presenten estas características ha llevado a plantear la existencia de dos subgrupos de mujeres con depresión posnatal, aquellas cuya depresión está relacionada directamente con la maternidad y aquellas para las cuales este cuadro no está relacionado con el nacimiento o sobre las que operan factores de estrés inespecíficos.

Este estudio se alinea con los modelos de diátesis al estrés, los cuales perciben el modo de procesar la información y la respuesta a los factores de estrés como factores de vulnerabilidad importantes que contribuyen a la depresión, e investiga la importancia de las cogniciones maladaptativas específicas de la maternidad en relación con la DP a través de la relación existente entre los factores de riesgo y la sintomatología depresiva posnatal.

Material y métodos

Se contactaron 1 100 mujeres que habían dado a luz en los últimos 5 a 14 meses, invitándolas a participar del estudio. De

éstas, 406 (37%) contestaron un cuestionario completo y cumplieron los criterios de inclusión.

Las que respondieron tenían entre 18 y 46 años, con un nivel educativo de 10 años o menos para el 27%, 12 años en el 24%, educación técnica o nivel de grado para el 37% y un nivel de posgrado para el 11%.

El 49% de las mujeres fueron primíparas (n = 198), 31% (n = 126) tenían dos niños, 15% (n = 60) tres y el 5% restante (n = 20) tuvo cuatro o cinco niños. El 65% de los nacimientos fue por parto normal, 11% asistido (extracción por vacío, fórceps) y 24% por cesárea. El 99% de las pacientes vivía con el padre del bebé y el 66% comunicó que su embarazo fue planeado. A través de la utilización de un punto de corte de 12/13 de la *Edinburgh Post Natal Depression Scale* (EPDS), entre el 8.1% y el 10.3% de las mujeres tenían sintomatología depresiva posnatal significativa. El 15% de las mujeres (n = 61) comunicó un diagnóstico previo de depresión.

Las distorsiones cognitivas fueron analizadas a través del cuestionario de actitudes maternas (*Maternal Attitudes Questionnaire* [MAQ]), el cual consiste en 14 ítem relacionados con la maternidad. Puntajes superiores a 0-2 reflejan más percepciones negativas relativas.

La escala de actitud disfuncional de 24 ítem (DAS-24) cuantifica las distorsiones cognitivas de absolutismo o sobregeneralización asociados con la depresión. Los puntajes superiores a 7 indican pensamientos disfuncionales mayores.

Posteriormente se analizaron los factores del riesgo asociados con la DP, como la personalidad depresiva, la cual se estudió con la subescala de vulnerabilidad del cuestionario de personalidad vulnerable (VPSQ). Con esta subescala se analiza la hipersensibilidad a las opiniones de otros y la falta de reafirmación personal. Otro factor de riesgo fueron los problemas relacionados con el bebé, analizados a través de una escala de 3 puntos que contempló la salud general del neonato, sueño, cólicos, alimentación, llanto e irritabilidad.

Resultados

Dos factores de riesgo, el nivel educativo y el embarazo no planeado, no correlacionaron significativamente con el MAQ o la EPDS, por lo que fueron excluidos del análisis de trayectorias (*path analysis*), el cual se utilizó para confrontar la hipótesis de que los factores de riesgo específicos de la maternidad y los generales afectan indirectamente la sintomatología depresiva posnatal a través de distorsiones cognitivas maternas y generales. Las madres con problemas relacionados con los bebés comunicaron significativamente más distorsiones cognitivas específicas de la maternidad que aquellas madres con niños con menos dificultades. Por otra parte, los resultados mostraron que para las madres con diagnóstico previo de depresión, la DP está mediada parcialmente por las distorsiones cognitivas generales.

Por último, los datos indicaron que la relación entre la personalidad vulnerable y los síntomas depresivos posparto están mediados parcialmente tanto por distorsiones generales como maternas.

Discusión

Una personalidad vulnerable y los antecedentes de depresión previos se relacionaron significativamente con la sintomatología depresiva posparto, aunque cada uno de estos factores de riesgo tiene un recorrido distinto (en el análisis causal) hacia la depresión.


Los problemas relacionados con el niño están directamente asociados a la depresión a través de distorsiones cognitivas maternas, es decir cuanto más dificultosa perciben las madres esta experiencia, más negativo es su papel materno y más comunican síntomas depresivos. Por otra parte, la autopercepción negativa como madre no contribuye a la asociación entre los antecedentes depresivos y la sintomatología actual. Más bien, las mujeres con antecedentes de depresión presentaron distorsiones cognitivas más amplias, las cuales, a su vez, se asociaron con la depresión posparto.

Un estudio había mostrado que, tras cinco años de un primer episodio de DP, los antecedentes de depresión previa no

relacionados con el parto disminuían el riesgo para la aparición posterior de DP, pero aumentaba el riesgo para la aparición de episodios de depresión general. Las mujeres sin estos antecedentes estaban expuestas a un riesgo mayor para futuras DP y no para la depresión general.

La experiencia del nacimiento puede ser uno de los factores de estrés externos, el cual puede o no desencadenar un episodio depresivo en mujeres con antecedentes de depresión. Pero, para aquellas sin estos antecedentes, el parto puede constituir un factor de riesgo específico para la depresión posparto.

En conclusión, los factores de riesgo que pueden influir indirectamente en el desarrollo de la depresión posnatal incluyen dos mediadores cognitivos diferentes, las distorsiones cognitivas maternas y las generales. Es esperable que, en el futuro, se desarrollen terapias que permitan identificar efectivamente aquellos mecanismos que intervengan en pacientes expuestas a distintos grados de riesgo.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dato045/05o11015.htm

5 - Síndrome Confusional en Ancianos

Vilches A, Singh I y Narro M

Department of Medicine for the Elderly, East Lancashire Hospitals NHS Trust, Queen's Park Hospital, Blackburn, Reino Unido

[*Delirium in the Elderly*]

British Journal of Hospital Medicine 66(8):474-476, Ago 2005

El tratamiento del síndrome confusional en ancianos requiere el reconocimiento temprano de los factores predisponentes y precipitantes.

El síndrome confusional (SC) es un trastorno frecuente en ancianos que aumenta el riesgo de caídas, incontinencia, úlceras por decúbito, deterioro funcional, deterioro cognitivo persistente y muerte.

El SC provoca estrés en los pacientes, cuidadores y parientes y se asocia con internaciones prolongadas, mayor tasa de internaciones y mayor frecuencia de reinternaciones.

Características clínicas

El SC se define como un trastorno cognitivo (pensamiento, percepción y memoria) y de la atención (estado de alerta) de carácter transitorio con fluctuaciones diurnas, que se manifiesta en un período de horas o días y suele durar menos de 6 meses. El diagnóstico de SC puede realizarse aun en las ocasiones en que no pueden establecerse firmemente las causas.

Las estimaciones respecto de la incidencia y prevalencia del SC varían en forma considerable debido a las diferencias en la definición del síndrome y en la evaluación de los cambios cognitivos. La mayoría de los estudios comunicaron tasas de 10% a 20% para los pacientes internados, hasta 40% luego de cirugía electiva de reemplazo articular y 60% en los internados en unidades de cuidados paliativos.

El SC es de naturaleza multifactorial, ya que en un mismo caso pueden darse desde 2 hasta incluso 6 factores precipitantes. Entre los factores predisponentes que confieren mayor riesgo de SC se incluyen: edad avanzada, deterioro cognitivo previo, gravedad de la enfermedad, uso de drogas psicoactivas, deterioro visual y sexo masculino. Los factores precipitantes comprenden: medicaciones, infecciones, trastornos metabólicos, hipoxia, retención urinaria o fecal, enfermedad neurológica, procedimientos durante la internación (cirugía, polifarmacia, cateterización de la vejiga), desnutrición, deshidratación, enfermedad cardiorrespiratoria, abstinencia de alcohol. Estos factores pueden explicar 10% a 30% de los casos de SC en ancianos luego de la internación.

La lesión global de las vías talámicas y bihemisféricas puede ser

diferenciada de la lesión focal que afecta las redes neuronales de la corteza frontal y parietal derecha. Las lesiones del lado derecho podrían estar directamente implicadas en la vía final común. A nivel de los neurotransmisores, la presencia de deterioro reversible del metabolismo oxidativo conduce a reducción de la actividad colinérgica. La elevada actividad anticolinérgica sérica se asocia con la gravedad del SC, lo que podría explicar el beneficio de tratar los síntomas de SC con drogas anticolinérgicas.

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes con SC son identificados sólo cuando manifiestan trastornos conductuales significativos. Por lo tanto, se requiere un alto índice de sospecha como primer paso esencial para realizar el diagnóstico.

Las pruebas para evaluar el SC incluyen herramientas de evaluación cognitiva: *Abbreviated Mental Test Score*, *Mini Mental State Examination*, *Confusion Assessment Method*, *The Whisper and Standard Jaeger Tests*.

Debe interrogarse sobre los antecedentes del paciente, brindados por él mismo cuando es posible, o por el cuidador o un familiar. Además de las preguntas usuales es importante investigar respecto del funcionamiento cognitivo previo a la internación y sobre cualquier tipo de cambios cognitivos recientes, estado funcional premórbido, déficit sensorial, comorbilidades y aspectos sociales, religiosos y psicológicos. Además, deben investigarse las medicaciones utilizadas, incluyendo las de venta libre, el consumo de alcohol y de narcóticos.

En los pacientes con SC en estado de agitación, no siempre es posible realizar el examen físico completo, por lo que debe prestarse especial atención respecto de las causas potenciales del trastorno –estado nutricional, fiebre, evidencia de abuso de alcohol o abstinencia– así como a la inspección neurológica, incluyendo evaluación del habla y del nivel de conciencia.

De acuerdo con los hallazgos provenientes del interrogatorio y del examen físico deben solicitarse estudios de laboratorio para identificar factores predisponentes y precipitantes.

La *British Geriatrics Society* (2003) sugiere una batería de pruebas para estudiar al paciente con SC, como análisis de orina, cultivos de sangre, recuento de células sanguíneas, perfiles óseo, hepático y renal, glucemia, pruebas de función tiroidea, electrocardiografía y radiografía de tórax. La tomografía computarizada cerebral se reserva para aquellos pacientes en quienes se sospecha una lesión intracraneal debido a signos neurológicos focales, evidencia de elevación de la presión intracraneal o presencia de confusión luego de un traumatismo cefálico o de una caída. El electroencefalograma y la punción lumbar deben realizarse cuando existan dificultades para diferenciar el SC del estado epiléptico no convulsivo o de la meningitis.

El diagnóstico diferencial del SC incluye demencia, depresión y esquizofrenia. En el SC, el inicio es agudo, con un curso fluctuante, presencia de obnubilación, trastorno de la orientación, de la atención, de la memoria a corto plazo y presencia de psicosis.

El inicio de la demencia es insidioso, con un curso progresivo, nivel de conciencia conservado hasta los estadios tardíos, trastornos de la orientación, atención y de la memoria a corto plazo y la psicosis es menos frecuente.

En la depresión y en la esquizofrenia el nivel de conciencia no suele estar alterado, la orientación es buena, la atención se encuentra alterada, la memoria es normal y el electroencefalograma es generalmente normal. La psicosis es rara en la depresión y frecuente en la esquizofrenia.

Tratamiento

El aspecto más importante en el manejo del SC es la prevención, la identificación temprana y el tratamiento de los factores predisponentes y precipitantes. La mayoría de los episodios de SC mejoran cuando se eliminan los factores precipitantes.

El control conductual se logra en mayor medida mediante intervenciones ambientales y el tratamiento medicamentoso dirigido cuando es necesario. Las modificaciones ambientales exitosas requieren la participación de los profesionales de la salud,

de la familia y de los cuidadores, quienes deben crear un ambiente seguro que ocasione exigencias mínimas sobre la función cognitiva deteriorada del individuo y que limite el riesgo de lesión al paciente o a terceros. Las intervenciones clave incluyen: recordatorio verbal repetido de la fecha, hora, lugar e identidad, fácil acceso a relojes, calendarios y objetos familiares para el paciente, uso de la televisión o de la radio para mantener contacto con el mundo externo, control de la iluminación, ruido y temperatura ambiental y comunicación clara con el paciente.

Además, deben instaurarse medidas de apoyo como actitud amistosa del personal, adecuada nutrición e hidratación, suplementos multivitamínicos, evitar inmovilizaciones físicas y provisión de cuidados apropiados. También deben evitarse las complicaciones frecuentes como sobresedación, infecciones nosocomiales, caídas, deterioro funcional, lesiones por decúbito, y deben ser corregidos los trastornos sensoriales (uso de anteojos y audífonos por los pacientes que los requieren).

El tratamiento farmacológico puede ser necesario en los pacientes agresivos para evitar el riesgo de daño hacia sí y hacia los otros. En caso de indicarse sedantes, es mejor utilizar sólo una preparación, con una dosis inicial lo más baja posible, con evaluación continua e interrupción temprana. La droga de elección son los neurolepticos –excepto en el SC provocado por abstinencia de alcohol o sedantes hipnóticos– que suelen determinar una mejoría del cuadro aún antes de dilucidar la causa subyacente.

Entre 0.5 y 10 mg/día de haloperidol (por vía oral, intramuscular o intravenosa) mejoran la mayoría de los síntomas del SC y son especialmente útiles en pacientes agresivos o muy agitados.

Las benzodiazepinas pueden ser utilizadas como adyuvantes si los antipsicóticos son inefectivos o provocan efectos colaterales importantes o cuando el SC se debe a insuficiencia hepática, abstinencia de alcohol o sedantes. El lorazepam, hasta 2 mg cada 4 horas, provoca sedación, tiene bajo riesgo de acumulación, rápido inicio y corta duración de acción.

La evaluación luego del alta puede ser útil para diferenciar la naturaleza transitoria de los síntomas que diferencian el SC de la demencia y permite un control estrecho de la medicación, características del ambiente y de los trastornos sensoriales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05o11006.htm

6 - Días Buenos y Días Malos: Experiencias de Niños de Padres con Problemas Psiquiátricos

Riebschleger J

Department of Sociology, Anthropology & Social Work, College of Humanities and Social & Behavioral Sciences, Central Michigan University, Mt. Pleasant, EE.UU.

[*Good Days and Bad Days: The Experiences of Children of a Parent with a Psychiatric Disability*]

Psychiatry Rehabilitation Journal 28(1):25-31, 2004

Veintidós niños describen sus experiencias cotidianas al convivir con un familiar que presenta un trastorno psiquiátrico.

Amanda (seudónimo de una niña de 10 años) escribió un poema seis meses antes del fallecimiento de su madre por una sobredosis de medicación. "Abrazos sin pastillas, luego pastillas sin abrazos". En este trabajo, se les pidió a chicos como Amanda que describieran cómo es la vida en un grupo familiar en el cual uno de los padres presenta un trastorno psiquiátrico. Veintidós niños describieron "días buenos" y "días malos", los cuales se correspondieron con sus percepciones diarias sobre los síntomas psiquiátricos de sus padres. Los niños comentaron la forma en que actuaron y lo que sintieron tanto en los días considerados buenos como en los malos.

Una de cuatro personas con problemas psiquiátricos que se atienden en los centros públicos de salud mental en el estado de Nueva York tiene hijos. Las primeras investigaciones orientadas a los riesgos y destinadas a identificar y prevenir la supuesta transmisión de un trastorno psiquiátrico del padre al niño aparecieron hace aproximadamente 25 años. Se pensaba que la transmisión era a través de mecanismos genéticos ("naturales") y/o por la crianza de los hijos ("educacionales"). Algunos se centralizaron sobre la capacidad de recuperación de los niños, mientras que otros enfatizaron más los factores familiares desencadenantes como la pobreza, violencia, abuso de sustancias y desempleo.

Métodos

Este estudio fue un análisis secundario de los datos obtenidos en un trabajo previo sobre las necesidades informadas por los niños con padres con trastornos psiquiátricos. El propósito de este análisis fue evaluar el punto de vista de los niños en relación con su convivencia con un padre que presenta trastornos psiquiátricos, a través de la descripción del propio conocimiento acerca de la enfermedad y de su rehabilitación.

Veintidós niños (11 niñas y 11 niños, con edades comprendidas entre 5 y 17 años) fueron ubicados a partir de los programas de prevención de tres agencias comunitarias de salud mental del estado de Michigan. Esta muestra incluyó 15 niños blancos, 4 afroamericanos y 3 de origen latino. En la mayoría, el grupo familiar estaba compuesto por un solo progenitor y presentaban un ingreso limitado de dinero. En 12 casos, la madre era quien presentaba el trastorno, mientras que en 5 niños ambos padres tenían problemas psiquiátricos, cuyos diagnósticos principales fueron las alteraciones en el estado de ánimo (trastorno bipolar y depresivo mayor en 16 casos, esquizofrenia en 4, estrés postraumático en 1 y desconocido también en 1).

Nueve de los niños fueron entrevistados en sus propios hogares, y en 11 casos la entrevista se realizó en su escuela primaria. Dichas entrevistas fueron grabadas y transcritas en su totalidad. Las preguntas se basaron en la descripción de su comportamiento, sentimientos y acontecimientos familiares durante los días "buenos" (es decir, la percepción de un bajo nivel de síntomas en los padres), la interpretación acerca del conocimiento de la enfermedad y de la rehabilitación de su mamá o su papá. Los datos fueron analizados con el sistema de codificación abierto, axial y selectivo recomendado por Strauss y Corbin.

Resultados

Días buenos

En 18 de los niños se observó una tendencia a catalogar "días buenos" de sus padres a aquellos en los cuales tuvieron mayor interacción con ellos. Los chicos informaron "sentirse felices" cuando el padre o la madre "me leen un cuento", "miran televisión conmigo", "me ayudan con las tareas de la escuela" y cuando "juegan con mi hermano y conmigo". Un chico describió que sentía que su madre estaba bien porque "vamos a la playa muy seguido".

Los "días buenos" fueron también aquellos en los cuales los niños percibieron mayor comunicación por parte de los padres, por ejemplo, "mi papá me preguntó cómo me fue en la escuela hoy" y "charlamos cuando estamos sentados a la mesa". Durante esos días, informaron también una mayor sensación de afecto, por ejemplo con respuestas como "cuando llego de la escuela... mi mamá me abraza y me dice 'te extrañé'".

Una niña de 13 años describió que su madre estaba bien cuando notaba que podía realizar y completar tareas. "Cuando está bien... lava los platos y limpia la casa, pero cuando se siente mal, me pide que cocine, que lave la ropa y cosas así." Tres chicos dijeron que veían que sus padres estaban bien cuando "(él o ella) puede ir a trabajar" o "cuando no nos tenemos que preocupar demasiado por las cuentas que hay que pagar".

Días malos

Seis chicos describieron que los "días malos" (es decir, cuando sus padres "no están bien") eran aquellos cuando su papá o

mamá estaban menos atentos y con comportamientos más evasivos. Una niña de 12 años dijo: "ellos no hablan con nadie, están muy callados. Se sientan en el sillón, me preguntan cómo estoy y nada más". Otros chicos describieron hechos similares. Una niña de 10 años dijo que durante esos días su mamá "sólo quiere que la dejen sola, está todo el día en camión, sentada o se pasa el día entero en la cama. A veces me voy y, cuando regreso, tiene la puerta trabada para no dejar entrar a nadie, cosas así".

Once de los niños describieron estos días como aquellos en los cuales notaron que sus padres gritaban o los regañaban más. Entre las respuestas, mencionaron "mi mamá comienza a gritarme" o "nos gritamos mutuamente". Una niña describió un acontecimiento reciente: "ayer me desperté y mis papás se estaban gritando". Un chico de 5 años dijo que un día malo es cuando "se lo puedo notar en la cara, porque parece enojada o loca".

Al pedirles que describiesen esos "días malos", la mayoría de los niños aportó, de manera inmediata, información acerca de sus propios comportamientos reactivos. Las respuestas más frecuentes incluyeron la necesidad de ignorar a sus padres y la evitación. Una niña informó que durante estos días, "lo ignoro. Eso es lo que hago. Lo ignoro y cuando se me hace difícil, me encierro en mi cuarto". Un niño de 11 años describió que trataba de "estar quieto" y de "ir a su habitación y escuchar la radio". Uno de 5 años dijo que en esos días, "(a mi mamá) la dejo sola, así no es mala conmigo". Una chica de 13 años señaló, "trato de no hablar, para que (mi mamá) no se disguste. Trato de no contarle cosas que la puedan hacer enojar. Me aseguro de que mi cuarto esté ordenado, lavo los platos y preparo la cena... después me voy a mi habitación o voy a la casa de una amiga". Seis de los niños entrevistados describieron que durante los "días malos" se ocupaban y atendían más a sus hermanos menores, por ejemplo, "cuando mamá está enferma, yo me hago responsable (de mi hermano menor) para que no se meta en problemas y me aseguro de que vuelva a casa".

Algunos niños describieron sentimientos de tristeza y preocupación. Un niño de 10 años dijo "de verdad que no me gusta que (mi mamá) esté pasando por un mal día porque me pone mal, pero no lloro porque sé que si empeora, tendrá que ir al hospital. Por lo habitual me recuesto o trato de ver si se pone mejor. Además, en la escuela estoy algo nervioso".

Descripciones de los trastornos psiquiátricos por parte de los niños

Los niños tendieron a centralizarse en lo que significaba para ellos mismos el trastorno de sus padres en relación con las interacciones cotidianas. Por ejemplo, para los niños los comportamientos de evitación no fueron vistos como síntomas de trastornos psiquiátricos sino como una menor atención por parte de sus padres. De igual modo, la irritabilidad en los padres fue vista como "griterío" que provoca sentimientos de ignorancia o evitación. Algunos niños informaron tener miedo a que sus padres fuesen internados o que cometieran suicidio, o que ellos fuesen puestos en hogares sustitutos.

A los niños que parecieron tener conocimiento acerca de la enfermedad de su mamá o de su papá, se les pidió que describiesen lo que sabían sobre ella y cómo se enteraron. Sólo pocos niños pudieron colocar un rótulo al trastorno, por ejemplo "tiene depresión" o "tiene depresión maniaca"; la mayoría aportó descripciones del comportamiento para definir una persona con trastornos psiquiátricos, como "hay que tomar muchos medicamentos", "actúa en forma muy rara" o "no se puede razonar con un enfermo mental". Un niño de 8 años dijo sobre su madre, "llora y llora, y después de queda sentada. Eso es depresión". Una niña de 12 años describió los síntomas de esquizofrenia de su papá, "él... bueno, habla de cosas sin sentido, como de extraterrestres y cosas raras sobre el jazz que, tú sabes, son tonterías".

La mayoría de los niños encuestados dijo que nadie le había contado acerca del problema de su mamá o papá hasta que ingresaron al programa de prevención. Cinco niños comentaron que comenzaron a comprender el problema psiquiátrico de sus

padres lentamente en el tiempo, al compararlos con los de sus compañeros o amigos. Uno dijo, "desde hace un tiempo sé que papá tiene un problema, sabía que él era diferente". Cuatro chicos dijeron que los trastornos eran un "secreto de familia", "algo que no hablamos en mi casa" y "algo que nos guardamos para nosotros (el problema psiquiátrico)". Solamente dos niños comentaron que hablaron de estos problemas con sus amigos.

En una última pregunta acerca de lo que estos chicos deseaban para sus vidas, comentaron que el problema psiquiátrico era, para ellos, menos preocupante que otros factores generadores de estrés como el divorcio de sus padres o la pobreza. Por ejemplo, algunas de las respuestas fueron "me preocupa que no paguen las cuentas", "mis compañeros se burlan de mí y me dicen que soy pobre", "desearía que mi familia tuviese más dinero" u "ojalá mi mamá consiguiese un buen trabajo". Ya que 16 de los niños encuestados vivían con su padre o su madre solamente, algunos expresaron ideas tales como "ojalá pudiese ver a mi papá más seguido" o "mi primer deseo sería que papá y mamá volvieran a estar juntos sin pelearse tanto". Otras de las preocupaciones que expresaron incluyeron el hecho de que un hermano huiese de la casa, la muerte de alguno de sus abuelos, la enfermedad de sus hermanos o que fuesen molestados por sus pares. Los niños dijeron, entre otras cosas, "ojalá pudiese visitar a mi abuelo cada vez que quiero" o "desearía que mi hermano no hubiese necesitado quimioterapia".

Para finalizar, algunos se sintieron culpables por la enfermedad de sus padres. Una niña de 10 años dijo: "a veces no puedo solucionar (el incremento en la intensidad de los síntomas)" y otra expresó, "debería haberme asegurado de que tomase bien sus medicamentos". Un niño expresó miedo de que el trastorno fuese hereditario y otro comentó, "mi mamá dice que todo empezó al comenzar a preocuparse demasiado... y ahora yo me estoy preocupando de las cosas todo el tiempo".

Percepciones sobre los servicios de rehabilitación psiquiátricos

Con frecuencia, para los niños el tratamiento psiquiátrico fue sinónimo de tratamiento orgánico, como por ejemplo, los medicamentos son "antibióticos". Mientras que en algunos casos parecieron comprender que sus padres realizaban terapia para "hablar con alguien", la mayoría tenía una información muy limitada acerca de la rehabilitación y de la medicación psicotrópica.

Sólo 6 niños mencionaron que habían visitado a sus padres durante alguna internación y ninguno, excepto uno, se sintió cómodo con el ambiente y la falta de privacidad. Cuando se les preguntó cómo eran los hospitales, un niño de 10 años respondió, "fue raro... cuando veo agujas y cosas así... a mi mamá le dan medicación... y la hacen dormir". Una niña de 13 años comentó, "todo lo que recuerdo es estar sentada en la sala de espera... con muchas sillas... y con familiares de otras personas que van a visitar a sus familiares".

Otras observaciones fueron que algunos de los niños desconocían que su papá o su mamá recibían medicación psicotrópica. Varios chicos expresaron sentirse preocupados porque sus padres "consumían drogas". Otros dijeron que "me gustaría saber qué es lo que (la medicación psicotrópica) te hace" y que "ojalá supiese qué tienen los remedios... para qué los doctores se los dan... y por qué (mi mamá) los tiene que tomar". Muchos desearon que sus padres no tuviesen que "tomar remedios" y dijeron que no les gustaba ver que la medicación hacía que su mamá "estuviese muy cansada".

Recomendaciones realizadas por los propios chicos

Los niños en este trabajo aportaron recomendaciones tales como "pedir ayuda más tempranamente", "tener más amigos", "hacer terapia", "comunicarse", "encontrar a alguien en quien poder confiar" y, por sobre todas las cosas, "los chicos necesitan saber que no es su culpa". Estas recomendaciones sugieren la necesidad de incrementar las terapias familiares y la psicoeducación centralizada en los niños, la cual debería incluir descripciones de las conductas y de los comportamientos asociados con los

síntomas psiquiátricos, en ocasiones reiteradas y de una manera que los chicos puedan comprender toda la información relacionada con los trastornos psiquiátricos de sus padres.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05o11013.htm

7 - Escala de Puntaje para el Síndrome Neuroléptico Maligno

Sachdev PS

School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, Australia

[A Rating Scale for Neuroleptic Malignant Syndrome]

Psychiatry Research 135(3):249-256, Jun 2005

El síndrome neuroléptico maligno es una de las complicaciones más temidas de los pacientes que reciben fármacos antipsicóticos.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es uno de los denominados síndromes catastróficos que, aunque infrecuente, constituye un cuadro muy grave asociado con el uso de fármacos neurolépticos. Si bien existe mucha discrepancia en cuanto a su definición y características, la mayoría reconoce que la hipertermia y la rigidez muscular son las piedras angulares de esta condición. Uno de los motivos que hacen dificultoso su diagnóstico es que no existen pruebas que sean patognomónicas de este síndrome y que es imposible realizarlo en condiciones tales como encefalitis, encefalopatía tóxica, estado epiléptico, golpe de calor e hipertermia maligna.

Por otra parte, la rigidez muscular, la fiebre y la inestabilidad hemodinámica que caracterizan el síndrome pueden ser causadas por los neurolépticos y no constituir específicamente un SNM. Un síndrome similar puede presentarse cuando se interrumpe abruptamente la medicación dopaminérgica de los sujetos con enfermedad de Parkinson o drogas que producen depleción de los depósitos de dopamina (reserpina, tetrabenazina). Algunos autores postulan que el SNM es una variante de la catatonía letal.

La alteración de ciertos parámetros de laboratorio (elevación de los niveles de la creatinina [CPK] y del recuento de glóbulos blancos) es sugestiva pero no diagnóstica del SNM.

La escala de puntaje presentada en este artículo no se desarrolló para el diagnóstico primario del SNM sino para cuantificar su gravedad en pacientes con un diagnóstico probable o definitivo.

Métodos

Se categorizaron cinco dominios que, junto con los parámetros de laboratorio, constituyeron los seis ítem de la escala. En el dominio I se cuantificaron el nivel de la CPK, la postura y la leucocitosis; en el II, tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD), taquipnea e incontinencia; en el III, taquicardia, flexibilidad cérica y mutismo; en el IV, temperatura, diaforesis y temblor de reposo; en el V, rigidez extrapiramidal y distonía, y en el VI, el nivel de conciencia.

Veinticinco pacientes con SNM ingresados en un hospital satisficieron los siguientes criterios diagnósticos: 1) fiebre (temperatura oral > 37.5°C en al menos dos ocasiones); 2) al menos uno de los siguientes síntomas extrapiramidales: a) rigidez moderadamente grave, b) al menos dos de los siguientes: rigidez leve, disfagia, arrastrar los pies, temblor de reposo, distonía, discinesia y CPK > 400 U/l, o c) CPK > 1 000 U/l; 3) cualquiera de los siguientes: a) trastorno de conciencia o catatonía o b) inestabilidad autonómica caracterizada por dos o más de los siguientes: hipertensión arterial sistólica mayor de 30 mm Hg y diastólica mayor de 20 mm Hg por encima de la basal, labilidad de la tensión arterial (variabilidad > 30 mm Hg para la TAS y > 20 mm Hg para la TAD), taquicardia (30 latidos por encima de

los basales), diaforesis pronunciada, incontinencia y taquipnea (> 25/min), y 4) ausencia de otra condición clínica identificable.

Cada paciente con SNM fue apareado con dos sujetos de comparación, tratados con medicación neuroléptica en la misma unidad psiquiátrica y sin indicios de SNM en las siguientes variables: edad (dentro de los 2 años), sexo, diagnóstico psiquiátrico primario y momento de admisión.

Con todos los ítem de la escala se realizó un análisis de factor con una rotación Varimax. El análisis se repitió luego de colapsar cinco ítem en variables categóricas (0, 1): rigidez (0, > 1), temperatura (0, > 37), conciencia (0, > 1), CPK (< 2, > 2) y leucocitosis (0, > 1).

Para determinar el coeficiente alfa de Cronbach se realizó un análisis de fiabilidad para la escala completa. Posteriormente se diseñó una curva ROC de eficacia diagnóstica para determinar el valor de corte de la escala. La validez fue analizada al evaluar la relación de la gravedad con la duración de la enfermedad y sus secuelas.

Resultados

Se obtuvo una solución de seis factores, la que contribuyó con el 81.8% de la varianza. El gráfico de sedimentación (*factor scree plot*, es decir el autovalor o *eigenvalue* en función del número de factores) sugiere que el forzar una solución de tres o cuatro factores descarta una proporción mayor de la varianza que la solución de seis factores y mostró un compromiso aceptable entre el número de dichos factores y el *eigenvalue*.

Cuando todos los ítem entraron en el análisis de consistencia interna, el valor alfa de Cronbach fue de 0.6875. Si los cinco ítem arriba mencionados se utilizaron como variables categóricas, alfa fue de 0.649. Dos de estos ítem (taquicardia y flexibilidad cérica) tuvieron una pequeña correlación negativa con el puntaje total. La taquicardia fue redefinida como una frecuencia cardíaca mayor de 100. El mismo tuvo una correlación alta ($r = 0.67$) en el puntaje total.

En la escala final, el puntaje promedio para los casos fue de 13.3 y para los controles de 0.64. Los parámetros sensibilidad y 1-especificidad fueron confrontados para diferentes puntajes con el fin de obtener una curva ROC. Esto sugirió un valor umbral de 4 para el diagnóstico de SNM. Los autores sugieren que entre 0 y 4, el diagnóstico es nulo, entre 5 y 8, posible y por encima de 8, definitivo.

Validez

La escala fue capaz de distinguir con claridad los casos y los controles y sin superposiciones entre los dos grupos respecto de los puntajes, lo que sustenta la validez de discriminación. El puntaje del día 2 del SNM correlacionó bien (ρ de Spearman = 0.67, $p < 0.05$) con la duración de la enfermedad. Tres casos presentaron secuelas permanentes, todos con más de 20 puntos; por lo tanto la escala también tiene validez predictiva.

Fiabilidad entre operadores

La escala fue aplicada por dos operadores en forma independiente a 10 individuos (5 con SNM y 5 con tratamiento neuroléptico sin SNM). El coeficiente de correlación intraclass para el puntaje total fue de 0.84. Los coeficientes para todos los ítem fueron superiores a 0.7.

Discusión

En este estudio se demostró que la escala presentada es fiable y válida, contempla los aspectos clínicos relevantes del SNM y los clasifica en función de su gravedad. Asimismo, se muestra que más que ayudar al diagnóstico de este síndrome, la escala es útil para el seguimiento de aquellos pacientes con un cuadro posible o definido de SNM. Los pacientes deben presentar síntomas en tres o más categorías para un diagnóstico definitivo. Por ejemplo, si un paciente está siendo tratado con neurolépticos y presenta síntomas extrapiramidales graves y efectos colaterales colinérgicos, puede tener un puntaje alto en la escala, pero no SNM. Si este paciente también presenta fiebre o sufre alteraciones de la conciencia, tiene tres de cuatro dominios afectados, por lo que el SNM debería sospecharse aun cuando el

puntaje se incrementa en dos o tres puntos.

Esta escala requiere, sin embargo, refinamiento ulterior y la validación independiente de los pacientes de otros centros, si bien es útil para sustentar un diagnóstico clínico, controlar a los enfermos y determinar su pronóstico.

Para concluir, los autores esperan que esta escala sea útil para facilitar las investigaciones controladas del SNM, el cual es una condición crítica para el manejo de los pacientes psicóticos, agravada por el hecho de que, hasta la fecha, no existen tratamientos probados para la resolución de este síndrome.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/dat045/05o13010.htm

8 - Efectividad de las Drogas Antipsicóticas en los Pacientes con Esquizofrenia Crónica

Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP y colaboradores

Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, Nueva York, EE.UU.

[Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia]

New England Journal of Medicine 353(12):1209-1223, Sep 2005

La utilización de antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia crónica se asocia a una tasa de abandono elevada. En este contexto, el grupo tratado con olanzapina presentó las menores tasas de discontinuación, esto podría llevar a considerar la olanzapina como la más efectiva de las medicaciones estudiadas.

Las drogas de primera elección para el tratamiento de la esquizofrenia son los antipsicóticos, los cuales se suelen agrupar en dos grandes familias, los de primera generación o típicos y los de segunda generación o atípicos. Estos dos grupos se diferencian en que los primeros son muy afines por los receptores tipo D2 de la dopamina, con una elevada incidencia de efectos adversos extrapiramidales y discinesias, y los segundos se caracterizan por ser menos afines por el receptor D2 y más por los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos y ser más eficaces y seguros.

La clozapina –la cual muestra efectos adversos importantes– y la mayor parte de los nuevos antipsicóticos son más eficaces para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia que los antipsicóticos típicos. Se hace relevante responder si existen ventajas clínicas globales de los antipsicóticos atípicos. En este sentido, los autores llevaron adelante este estudio, con el fin de determinar la efectividad y seguridad de las dos grandes familias de drogas antipsicóticas.

Materiales y métodos

El estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) se realizó entre enero de 2001 y diciembre de 2004 en 57 centros estadounidenses, en donde 1 493 pacientes fueron aleatorizados para recibir olanzapina, perfenazina, quetiapina o risperidona a doble ciego y seguidos durante 18 meses o hasta la discontinuación del tratamiento.

La ziprasidona fue aprobada por las autoridades reguladoras de EE.UU. luego del comienzo del estudio, por lo que fue añadida al protocolo en enero de 2002.

Los pacientes fueron individuos de 18 a 65 años con diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV. Los criterios de exclusión más relevantes fueron los trastornos esquizoafectivos, retraso mental y otras alteraciones cognitivas, antecedentes de resistencia al tratamiento, es decir el mantenimiento del cuadro sintomático tratado en forma adecuada o el haber recibido clozapina.

Los pacientes fueron medicados en un rango de dosis que iniciaba con 7.5 mg de olanzapina, 200 mg de quetiapina, 1.5 mg de risperidona, 8 mg de perfenazina y 40 mg de

ziprasidona. Las dosis fueron variables y administradas según criterio médico.

La hipótesis planteada por los autores fue que habría diferencias significativas respecto de la efectividad global de la olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, traducidas por cambios en la eficacia y tolerabilidad de estos fármacos.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la discontinuación de la medicación en dos formas: la tasa de discontinuación de la medicación debida a cualquier razón (porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento durante el estudio) y el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento por todas las causas/cualquier causa.

Los objetivos secundarios incluyeron: tiempo hasta la discontinuación debido a falta de eficacia, a intolerancia, a la decisión del paciente, eficacia medida mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y la *Clinical Global Impression* (CGI), utilización de los servicios de salud, duración del éxito terapéutico, eventos adversos. Los análisis de seguridad incluyeron la incidencia de los eventos adversos durante el tratamiento, la incidencia de los efectos colaterales neurológicos, los cambios en el peso corporal, hallazgos electrocardiográficos y análisis de laboratorio.

Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco indicado conformaron la población analizada. El estudio tuvo un poder estadístico de 85% para detectar una diferencia absoluta del 12% en las tasas de discontinuación entre los agentes atípicos, 76% para las comparaciones con la perfenazina y del 58% para las que involucraran ziprasidona. Para calcular el tiempo hasta la interrupción se emplearon curvas de Kaplan-Meier y los grupos de tratamiento se compararon con los modelos de regresión del riesgo proporcional de Cox.

Resultados

El 74% de los pacientes discontinuaron el tratamiento antes de los 18 meses; 64% de los tratados con olanzapina, 75% con perfenazina, 82% con quetiapina, 74% con risperidona y 79% con ziprasidona.

El tiempo hasta la discontinuación del tratamiento por cualquier causa fue más prolongado para aquellos medicados con olanzapina ($p < 0.001$) en comparación con los que recibieron quetiapina ($p < 0.001$) risperidona ($p = 0.002$) o perfenazina ($p = 0.021$).

Sin embargo, las diferencias entre la olanzapina y la perfenazina no fueron significativas luego del ajuste para comparaciones múltiples. En la cohorte de 889 pacientes que fue aleatorizada luego de que la ziprasidona fue añadida al estudio, aquellos que recibieron olanzapina tuvieron un intervalo mayor antes de la discontinuación ($p = 0.028$), diferencias que tampoco resultaron significativas luego de ajustar para comparaciones múltiples.

El tiempo hasta la discontinuación debida a falta de eficacia fue mayor para el grupo que recibió olanzapina en comparación con perfenazina ($p < 0.001$), quetiapina ($p < 0.001$), risperidona ($p < 0.001$) o ziprasidona ($p = 0.026$), aunque las diferencias entre olanzapina y ziprasidona no fueron significativas luego del ajuste. Entre los distintos grupos no hubo diferencias significativas en relación con el aumento del tiempo hasta la discontinuación por efectos adversos intolerables. El debido a la propia decisión del paciente fue similar al de la interrupción por cualquier causa.

La duración de un tratamiento exitoso fue significativamente mayor para los tratados con olanzapina en comparación con quetiapina, risperidona y perfenazina y significativamente más prolongado para la risperidona en comparación con la quetiapina.

Se identificaron los siguientes factores de predicción relacionados con un tiempo menor hasta la discontinuación: un puntaje PANSS mayor al inicio, juventud, tratamiento prolongado previo con antipsicóticos y el antipsicótico específico recibido antes del inicio del estudio.

Los puntajes PANSS mejoraron con todos los grupos a lo largo del estudio. Esta mejoría fue inicialmente superior para la olanzapina. Los pacientes que recibieron olanzapina presentaron menos internaciones debidas a exacerbaciones, que los otros cuatro grupos en tratamiento.

Las tasas de discontinuación debida a efectos adversos

intolerables difirieron entre los grupos. La mayor parte de los pacientes medicados con olanzapina abandonó el tratamiento debido al aumento de peso y la mayoría de los medicados con perfenazina en relación con los efectos extrapiramidales.

Los individuos que recibieron olanzapina y quetiapina tuvieron las tasas de insomnio más bajas y la quetiapina se asoció con un porcentaje mayor de efectos anticolinérgicos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a la incidencia de efectos extrapiramidales, acatisia o trastornos del movimiento.

La olanzapina presentó efectos compatibles con la aparición del síndrome metabólico asociado con el aumento de hemoglobina glucosilada, colesterol total y triglicéridos. La risperidona se asoció con un aumento de los niveles de prolactina.

Discusión

En este estudio se observaron tasas de discontinuación elevadas, las cuales oscilaron entre el 64% y el 82%, lo cual indica que si bien estas drogas son efectivas para el tratamiento de la esquizofrenia, presentan limitaciones en su efectividad en pacientes crónicos, la olanzapina parece ser el más eficaz y seguro de los fármacos antipsicóticos estudiados. Las diferencias observadas entre los distintos fármacos pudieron deberse a divergencias en los intervalos de dosis utilizados en el estudio. Por ejemplo, el hecho de que una mayor proporción de pacientes asignados a recibir quetiapina y risperidona recibieron la mayor dosis permitida en el estudio sugiere que estos agentes son menos efectivos o requieren dosis superiores. Para la perfenazina y la risperidona se escogieron adrede dosis bajas con el fin de limitar la aparición de efectos adversos extrapiramidales.

Otras causas que podrían justificar las diferencias con los resultados de otros estudios fueron el empleo de criterios de inclusión amplios y de exclusión limitados, ya que, de esta manera, al contemplar distintos aspectos clínicos relacionados con la esquizofrenia, los autores intentaron crear un escenario lo más "real" posible.

En conclusión, este estudio muestra que el tratamiento crónico de la esquizofrenia está limitado por la elevada tasa de discontinuación observada con los fármacos antipsicóticos. La olanzapina fue la medicación más efectiva en términos de tasas de discontinuación y la eficacia de la perfenazina parece ser similar a quetiapina, risperidona y ziprasidona.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/dat045/05o14010.htm

9 - Dolor Crónico y Papel de la Colecistoquinina

Vanderah T

Department of Pharmacology, University of Arizona Health Sciences Center, College of Medicine, Tucson, EE.UU.

[Chronic Pain and the Role of Cholecystokinin]

Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation

1(1):89-95, 2005

La lesión de los nervios incrementa la actividad del sistema relacionado con la colecistoquinina y la activación de vías descendentes que facilitan la transmisión del dolor.

Bajo circunstancias normales los estímulos dolorosos provocan una respuesta transitoria de tipo protectora. El dolor neuropático es, por el contrario, un trastorno crónico, patológico, caracterizado por dolor persistente, hiperalgesia y alodinia (percepción de dolor ante estímulos normalmente indoloros). Esta última deteriora la calidad de vida ya que es escasamente controlada por los tratamientos actuales. La ausencia de compuestos dirigidos específicamente a la patología del dolor neuropático es una de las causas posibles para la falta de dicho efecto. Uno de los neurotransmisores que presentan

cambios en su expresión luego de las lesiones crónicas es la colecistoquinina (CCK). Existen datos de que la expresión del ARN mensajero de este neurotransmisor y de sus receptores están moduladas luego de este tipo de lesiones y que sus cambios provocan la activación de una vía descendente que facilita la transmisión del dolor y que proviene de sitios supraespinales, aunque existen muy pocos trabajos que utilicen antagonistas de la CCK en conjunto con opiáceos para el tratamiento del dolor crónico.

La CCK actúa como un antiopiáceo, hecho que se halla bien documentado. Diversas investigaciones realizadas en animales mostraron que los antagonistas de este neurotransmisor o la carencia del receptor B (CCK_B) potencian los efectos antinociceptivos de los opiáceos. De la misma manera se demostró que los antagonistas de la CCK aumentan la analgesia provocada por los opiáceos y que los efectos antinociceptivos de los opiáceos endógenos están aumentados luego de la administración de estos antagonistas en estudios realizados en seres humanos.

Los mecanismos por los cuales dichos antagonistas ejercen estos efectos antiopiáceos no se conocen completamente; sin embargo, se vio que la CCK no se une ni interactúa de manera directa con los receptores para los opiáceos. Se ha sugerido que la CCK podría regular la liberación endógena de opiáceos y que estos últimos podrían modular la CCK de origen endógeno. Por ejemplo, se halló que en el cerebro los niveles de ARN mensajero para la molécula de procolecistoquinina (proCCK) se incrementaron en 52%, 62% y 97% luego de la exposición a morfina durante 1, 3 y 6 días, respectivamente. Otros trabajos demostraron la coexistencia de receptores para opiáceos y para CCK en las neuronas que forman parte de la misma vía transmisora del dolor.

Se sugirió que la CCK contrarresta la inhibición inducida por opiáceos del flujo de calcio inducido por despolarización mediante la provocación de la movilización de este catión desde los depósitos intracelulares, lo que mantiene la liberación de neurotransmisores nociceptivos. También se halló que al infundir CCK dentro de la médula rostral ventromedial (MRV) se bloqueó el efecto antinociceptivo de la morfina. Aunque este circuito no se conoce completamente, la CCK pareció bloquear el incremento inducido por la morfina en la descarga de las células de esta estructura responsables de la antinocicepción. Estos datos presentan un modelo en el cual existe un equilibrio entre los opiáceos endógenos y la actividad de la CCK, al modular sus actividades entre sí. Se ha sugerido que los opiáceos promueven la liberación de CCK, la cual modula la actividad antinociceptiva de los opiáceos, al actuar como un sistema regulador endógeno. Además, se halló que la morfina promueve la liberación de CCK para mantener un equilibrio entre los sistemas endógenos antinociceptivos y pronociceptivos.

Las técnicas de microdiálisis realizadas *in vivo* a nivel raquídeo y supraespal demostraron que tanto la morfina sistémica como la supraespal incrementaron de manera significativa los niveles de CCK en el líquido cefalorraquídeo. Se demostró con claridad este efecto a través de la interacción de la morfina con los receptores delta, en vez de los receptores mu.

Aunque los trabajos hasta aquí comentados describen los posibles mecanismos sobre la regulación de la CCK y de sus interacciones con los opiáceos, no tratan sobre la modulación de la CCK endógena luego de una lesión crónica. En estudios inmunohistoquímicos y por radioinmunoensayo se observó que la CCK raquídea podría provenir de al menos tres fuentes diferentes: de las neuronas aferentes primarias, de las intrínsecas a la lámina II y de las neuronas de sitios supraespinales.

La fuente del incremento de la CCK raquídea luego de este tipo de lesiones parece provenir de las proyecciones supraespinosas y no de las neuronas aferentes primarias o intermediarias. Se detectó un incremento significativo en el ARN mensajero para la CCK en los ganglios de la raíz dorsal luego de la sección unilateral (axotomía) del nervio ciático, aunque estos resultados no se pudieron reproducir en trabajos posteriores. La axotomía unilateral del nervio ciático de las ratas provoca un aumento en la regulación del ARN mensajero para el receptor CCK_B en los ganglios de la raíz dorsal ipsilaterales.


Para identificar si la CCK endógena desempeña un papel en el aumento de liberación del péptido relacionado con la calcitonina (CGRP) en animales con lesiones de los nervios, se aplicó el antagonista del receptor para CCK_B (L365,260) en el tejido de la médula espinal y se halló una reducción a los valores basales de la liberación de CGRP inducida por capsaicina.

Estos resultados sugerirían que la lesión o el traumatismo de los nervios provoca la activación del sistema raquídeo de la CCK, lo que conlleva a la liberación de neurotransmisores provocados por capsaicina involucrados en las vías de conducción del dolor y representados por el CGRP.

Diversos factores incrementan los niveles de ARN mensajero neuronal para la CCK, como los factores de crecimiento, estrógenos, dopamina, convulsiones y traumatismos de los nervios. Este incremento está regulado por factores transcripcionales, los cuales se hallan, a su vez, regulados por proteínas intracelulares como la PKA y la quinasa activada por el mitógeno p38 (p38MAPK). Se ha observado que ambas proteínas se activan luego de una lesión nerviosa y que podrían desempeñar un papel en el incremento de la CCK en sitios raquídeos y supraespinales.

En trabajos experimentales se ha sugerido que la lesión en los nervios provoca actividad de la CCK sobre los receptores CCK_B localizados en la médula rostral ventromedial, lo que activa las vías descendentes que facilitan la transmisión y que promueven los signos conductuales del dolor de tipo crónico.

De esta manera, se sugiere que la lesión de los nervios provoca un incremento en la actividad del sistema de la CCK que incluye el aumento en la expresión de los receptores CCK_B y del ARN mensajero para este neurotransmisor en la médula espinal. Además, las lesiones de los nervios provocan la activación de vías descendentes que facilitan la transmisión del dolor y que podrían aumentar la liberación de neurotransmisores en la médula espinal. Es la identificación de estos cambios la que llevará al desarrollo de nuevos compuestos para la patología del dolor crónico. Recientemente se informó el diseño de compuestos con alta afinidad para los receptores mu y delta de los opiáceos y para los CCK_A y CCK_B. En ensayos *in vitro*, se informó que dichos compuestos tuvieron actividad de tipo agonista sobre los receptores mu y delta, para los opiáceos, y de tipo antagonista sobre los CCK_A y CCK_B. La comprensión de los cambios fisiopatológicos que tienen lugar luego de la lesión de los nervios conducirá a la fabricación y el desarrollo de agentes farmacológicos nuevos que puedan ser más efectivos para el dolor de tipo crónico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dato45/05o12012.htm

10 - Guías de Tratamiento del Trastorno Bipolar: Revisión Crítica

Fountoulakis KN, Vieta E, Sánchez Moreno J y colaboradores

3rd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia

[Treatment Guidelines for Bipolar Disorder: A Critical Review]

Journal of Affective Disorders 86(1):1-10, May 2005

Son útiles para evitar decisiones terapéuticas "sin bases sólidas", pero pierden vigencia rápidamente y pueden no ser completamente aplicables a la práctica clínica.

La creación de guías de tratamiento surgió como un elemento importante para estandarizar la terapia y para brindar al profesional algoritmos que le permitan trasladar a la práctica los hallazgos obtenidos en la investigación científica. El objetivo de este estudio es revisar las guías de tratamiento actualmente disponibles para la terapia de pacientes adultos con trastorno

bipolar, físicamente sanos y fisiológicamente estables.

Se realizó una búsqueda en Medline que identificó 224 artículos, 84 de los cuales se incluyeron en el análisis. Las guías se presentan y discuten en orden cronológico. Se comentan algunas de ellas y la discusión final que realizan los expertos.

La primera guía operativa para el tratamiento del trastorno bipolar fue publicada por la *American Psychiatric Association* (APA) en 1994. Se identificaron 5 tipos de drogas: estabilizadores del estado de ánimo (litio, valproato y carbamazepina); agentes antimaniacos; antidepresivos; medicación adyuvante y drogas nuevas o atípicas. El litio se consideró la primera elección en todas las fases de la enfermedad bipolar y superior a los neurolepticos en la fase de manía aguda. El valproato y la carbamazepina se consideraban una segunda opción; menos eficaces que el litio. Las benzodiazepinas y los neurolepticos eran eficaces para el control rápido de la agitación durante la fase aguda de la manía, pero el litio se consideraba más eficaz, en términos de normalización del estado de ánimo. Los antidepresivos, aunque eficaces en el tratamiento de la depresión bipolar, se estima que agravan la evolución global del trastorno. La terapia electroconvulsiva (TEC) se reserva como última opción y se destaca la posibilidad de inducción de manía. Las guías se revisaron en 2002.

Para manía/hipomanía las guías recomiendan el litio más un antipsicótico o valproato más un antipsicótico como primera línea de tratamiento. Sin embargo, en pacientes menos graves la monoterapia con litio, valproato o un antipsicótico (como olanzapina) puede estar indicada. En enfermos con episodios mixtos, se prefiere valproato sobre litio y los antipsicóticos atípicos sobre los típicos. La mayor parte de la información avala el uso de olanzapina o risperidona.

Como terapia de segunda línea las guías recomiendan la combinación de dos agentes de primera línea más carbamazepina u oxcarbazepina o un antipsicótico. También puede considerarse la TEC y el uso de un antipsicótico cuando hay manifestaciones psicóticas.

Como primera opción para la depresión bipolar se recomienda litio o lamotrigina. No es recomendable la monoterapia antidepresiva. Alternativamente puede indicarse tratamiento simultáneo con litio o un antidepresivo o TEC. En segundo lugar cabe considerar la optimización de la dosis, el agregado de lamotrigina, bupropión, paroxetina u otros antidepresivos nuevos, venlafaxina, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o TEC.

En los ciclos rápidos deben identificarse y tratarse las entidades médicas asociadas, abuso de alcohol y sustancias y otras circunstancias que pueden llevar a esta situación. Puede indicarse litio, valproato o lamotrigina pero a menudo son necesarias las combinaciones.

Para la fase de mantenimiento se recomienda el litio o el valproato como primera opción. En general, el fármaco que se asoció con buenos resultados en la fase aguda debe mantenerse en la fase de mantenimiento. Los antipsicóticos deberían interrumpirse a menos que los síntomas psicóticos persistan.

Entre los tratamientos no farmacológicos pueden utilizarse, adicionalmente, terapias psicodinámica y cognitiva y del comportamiento.

El *algoritmo internacional de psicofarmacología para trastorno bipolar* se basó en el consenso de expertos. Establece que el litio es la droga de elección para el primer, segundo y tercer episodio de manía. En pacientes sin la respuesta esperada o en caso de intolerancia, valproato y carbamazepina son opciones de segunda y tercera línea, respectivamente. En algunos enfermos puede ser necesario el agregado de neurolepticos o de benzodiazepinas. Sin embargo, antes de establecer que el tratamiento no es adecuado, éste debe durar al menos 2 a 3 semanas y los niveles séricos de litio deben ser de por lo menos 0.8 mEq/l mientras que la concentración de carbamazepina o valproato debe ser la correspondiente a la que se utiliza en el tratamiento de la epilepsia. En pacientes refractarios puede aplicarse TEC.

Según el *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, el tratamiento de primera elección de la manía e hipomanía está representado por litio o divalproato. En casos más graves está

indicada la TEC y en enfermos con agitación o psicosis están indicadas benzodiazepinas o antipsicóticos. Los pacientes que no responden deberían recibir combinaciones de estabilizadores del estado de ánimo. En episodios mixtos el divalproato y la carbamazepina son los agentes de primera línea. La depresión bipolar se puede tratar con un estabilizante del estado de ánimo, mientras que la TEC está recomendada en sujetos con intento de suicidio o con hallazgos psicóticos. El tratamiento de mantenimiento incluye un estabilizante del estado de ánimo en niveles óptimos y la interrupción simultánea de los agentes restantes. Debe continuarse durante 6 a 12 meses después de un episodio único, mientras que en enfermos con patología recurrente o con antecedentes familiares debe mantenerse más tiempo. La terapia cognitiva y la psicoterapia interpersonal son formas adyuvantes de tratamiento.

De acuerdo con las *Expert Consensus Guidelines for treating depression in bipolar disorder*, en pacientes con manía clásica o eufórica se recomienda litio o valproato, mientras que este último es el tratamiento de elección en sujetos con episodios mixtos, con manía disfórica y con manía con ciclos rápidos. La carbamazepina se considera la alternativa de primera línea en episodios mixtos o con ciclos rápidos mientras que el litio lo es en pacientes con episodios mixtos. En presencia de síntomas psicóticos pueden utilizarse antipsicóticos o benzodiazepinas. En la depresión bipolar está indicada la combinación de un estabilizante del estado de ánimo más un antidepresivo; en episodios leves puede emplearse la monoterapia con un estabilizante del estado de ánimo. En presencia de psicosis, la primera elección es la TEC o la combinación de antidepresivos o estabilizadores del estado de ánimo más antipsicóticos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el bupropión se consideran los antidepresivos de elección. En pacientes que no responden está indicado el agregado de litio o de un anticonvulsivo. La terapia de mantenimiento (2 a 6 meses) consiste en la optimización de la dosis del estabilizante del estado de ánimo y en la interrupción gradual del resto de las medicaciones.

Las *Guías prácticas para el tratamiento del trastorno bipolar del Department of Veterans Affairs* indican que, en enfermos con manía, hipomanía o trastorno mixto, la terapia de primera elección está representada por estabilizadores del estado de ánimo—litio, valproato, carbamazepina— o TEC. El valproato puede ser menos eficaz que el litio en la manía aguda pero más útil en episodios mixtos. El enfermo debe mantenerse durante 3 semanas con niveles séricos de 0.5 a 1.5 mmol/l de litio; 45 a 125 µg/ml de valproato o 4 a 15 µg/ml de carbamazepina. La TEC es la terapia de elección en enfermos refractarios. En sujetos con depresión bipolar el litio es el agente de primera línea; alternativamente puede agregarse otro estabilizador del estado de ánimo. La TEC es otra opción que, en opinión de los autores, debería considerarse antes del uso de antidepresivos. Como terapia de segunda línea se incluyen los antidepresivos de cualquier tipo; cuando el enfermo responde, el agente debe ser interrumpido en el transcurso de 6 a 12 semanas, aunque algunos individuos deben ser tratados por más tiempo. En patología con ciclos rápidos, el litio es la primera opción, seguido de otros estabilizadores del estado de ánimo. En esencia, estas recomendaciones son semejantes a las de la APA de 1994.


La publicación inicial del *Texas Medication Algorithm Project* data de 1995; la versión más actual es de 2002. La manía e hipomanía se tratan preferentemente con monoterapia con litio, divalproato u olanzapina. En pacientes con respuesta parcial es preferible agregar un segundo agente y no reemplazar el primero. Como terapia de segunda línea está indicado el tratamiento combinado y, en un paso posterior, un antipsicótico atípico en combinación con litio, divalproato u oxcarbazepina. En pacientes con depresión bipolar debe optimizarse la dosis del estabilizante del estado de ánimo. El grupo considera que la manía y la medicación antimaniaca representan el centro del trastorno bipolar y de su tratamiento y coloca la depresión en un segundo plano, hecho que está en contra de los datos empíricos, señalan los autores. Además, varias terapias, como la TEC o los antidepresivos, de

probada eficacia, sólo se consideran en etapas finales.

Las *World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders*, probablemente son las más equilibradas a la fecha y las más avanzadas en comparación con las recomendaciones de la APA de 1994. Sin embargo, evitan introducir nuevas terapias y recomiendan mucha cautela en el uso de antipsicóticos atípicos y antidepresivos.

El trastorno bipolar es una entidad clínica compleja; el tratamiento es aun más complicado. Existen varios abordajes tradicionales; la diferencia esencial en el tratamiento en diversos países es que en Europa se tiende a recomendar más el uso de antipsicóticos y antidepresivos mientras que en EE.UU. se utilizan más los estabilizadores del estado de ánimo. El abordaje más equilibrado y cauteloso parece ser el propuesto por Grunze y col. en 2002 y 2003, ya que permite el uso de múltiples opciones, siempre con cuidado. La tendencia parece indicar mayor aceptación al uso de antipsicóticos atípicos como monoterapia y al tratamiento con antidepresivos durante cortos períodos en combinación con agentes antimaniacos.

No obstante, desde la publicación de las recomendaciones más recientes, en 2003, se produjeron cambios importantes. Prácticamente se comprobó que todos los antipsicóticos atípicos son útiles en el tratamiento de la manía aguda; la olanzapina es eficaz en la prevención de los episodios de manía y, en combinación con fluoxetina, es útil en pacientes con depresión bipolar. Asimismo, se demostró que la quetiapina es más eficaz que el placebo en esta enfermedad y que la lamotrigina es de utilidad en la prevención de recidivas. Por su parte, la psicoeducación, la terapia cognitiva y del comportamiento y la intervención familiar se incorporaron exitosamente a la terapia. Uno de los principales puntos que aún merece consideración es que la información disponible se obtuvo, en su mayoría, de trabajos clínicos controlados con placebo que incluyen pacientes seleccionados y que tienden a analizar el efecto de un único agente y no de combinaciones de fármacos. Se requieren amplios trabajos de observación para responder todos estos interrogantes pendientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05o12009.htm

11 - El Modafinilo Modula la Función del Cíngulo Anterior en la Esquizofrenia Crónica

Spence SA, Green RD, Wilkinson ID, Hunter MD

Sheffield Cognition and Neuroimaging Laboratory, Academic Clinic Psychiatry, Division of Genomic Medicine, University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

[*Modafinil Modulates Anterior Cingulate Function in Chronic Schizophrenia*]

British Journal of Psychiatry 187:55-61, Jul 2005

El modafinilo modula la función de la corteza cingulada anterior en los esquizofrénicos crónicos pero el beneficio sobre las funciones cognitivas se reduce a un subgrupo de pacientes.

La esquizofrenia se caracteriza por presentar una variedad de signos y síntomas entre los que se destacan las alteraciones cognitivas, que afectan la memoria y el estado de vigilia, los cuales pueden alterar el funcionamiento social de estos pacientes. El modafinilo es un agente nuevo que está aprobado en los EE.UU. y en el Reino Unido para el tratamiento de la narcolepsia. Se desconoce en la actualidad su exacto mecanismo de acción y se lo ha vinculado con la expresión de genes "tempranos" del hipotálamo anterior. Recientemente, se comunicó que este fármaco aumentó la memoria de corto plazo en los pacientes con esquizofrenia.

Método

Los autores evaluaron las funciones cognitivas relacionadas con la participación de funciones ejecutivas mayores, especialmente en la corteza cingulada anterior (relacionada con el estado de vigilia).

Participantes

Se escogieron pacientes varones de entre 18 y 60 años, diestros, con un coeficiente de inteligencia (CI) premórbido > 70 y diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV con síntomas predominantemente negativos (según la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos [SANS]). Los criterios de exclusión fueron síntomas positivos prominentes (delirios y alucinaciones marcados), antecedentes recientes de inestabilidad mental, cambios a medicamentos psicotrópicos o internaciones en los 3 meses previos a la evaluación, historial de trastornos neurológicos, endocrinos o cardiovasculares significativos, hipersensibilidad al modafinilo, prescripción concurrente de otros fármacos estimulantes, abuso de sustancias y contraindicación para la resonancia magnética (implantes metálicos, cuerpos extraños, claustrofobia).

Diecinueve pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; posteriormente se les aplicaron la Escala Breve de Puntaje Psiquiátrico, la de Evaluación de los Síntomas Positivos, el Inventario de la Depresión de Beck, el Minexamen del Estado Mental, se les realizó un electrocardiograma y una evaluación neurológica (Escala de Simpson-Angus, Escala de Movimientos Involuntarios Anormales y Escala de Acatisia de Barnes).

Procedimiento

Se utilizó un diseño aleatorizado, a doble ciego, cruzado y controlado con placebo. Los pacientes fueron estudiados en 2 días, separados por 1 semana. En cada día fueron medicados con 100 mg de modafinilo o placebo 2 horas antes de la realización de una resonancia magnética funcional (fMRI). Las variables de resultado fueron una diferencia en la señal de la fMRI entre el modafinilo y el placebo durante un ejercicio de memoria de trabajo, una diferencia en el desempeño conductual (precisión) entre la droga y el placebo durante el procedimiento y una correlación bivariada en lo que respecta al paciente. El ejercicio de memoria consistió en la presentación visual de 4 números cada 2 segundos a través de un monitor adaptado dentro del escáner.

Resultados

Se analizaron los datos de 17 de los 19 pacientes que entraron al estudio. Uno de ellos no completó el procedimiento debido a la exacerbación de su cuadro psicótico y los datos del otro paciente no pudieron ser analizados por problemas técnicos con la fMRI.

Los pacientes fueron principalmente individuos de edad mediana con un curso de la enfermedad de aproximadamente 15 años. La mayoría estaba recibiendo medicación antipsicótica (n = 13, 12 con drogas atípicas). Cuatro pacientes recibieron fármacos clásicos de depósito intramuscular.

Se utilizaron pruebas no paramétricas para analizar los datos conductuales de los grupos (precisión) durante el ejercicio de la memoria del trabajo cuando recibieron la medicación o el placebo (no distribuidas normalmente).

Los análisis de las imágenes funcionales mostraron –en los días que los pacientes recibieron el modafinilo o el placebo– la activación de determinadas regiones cerebrales, especialmente la corteza prefrontal, la cingulada anterior y parietal.

El desempeño del ejercicio de memoria de trabajo se asoció significativamente con la activación única de la corteza cingulada anterior, asociación que permaneció significativa luego de la corrección para comparadores múltiples en la región de interés.

Durante la fase del modafinilo, la señal de la fMRI aumentó en la mayoría de los pacientes junto con la mejoría del desempeño de la memoria de trabajo en la mitad de ellos. Así, se mostró una relación entre el grado de activación de la corteza cingulada anterior y el nivel de desempeño cognitivo modulado por el fármaco. Sin embargo, aunque un subgrupo de pacientes mostró una mejoría del estado cognitivo, ningún individuo que hubiera presentado la disminución de la activación de dicha corteza se recuperó en este sentido.

Análisis *post hoc*, mostraron a su vez que de los pacientes que habían estado recibiendo antipsicóticos clásicos, la mayoría respondió positivamente al modafinilo y de los 12 que recibieron drogas atípicas, sólo uno mostró este patrón. En otro análisis *post hoc* se observó que aquellos que habían exhibido una mejoría del desempeño de la memoria de trabajo con el modafinilo fueron los que al inicio habían mostrado resultados más modestos en las pruebas de evaluación de la fluidez verbal.

Discusión

Los datos mostraron un efecto específico del modafinilo sobre la corteza cingulada anterior que se correlacionó con el mejoramiento de los ejercicios de memoria en esquizofrénicos crónicos. Con respecto al mejoramiento global de las funciones cognitivas se podría postular que la activación de esta zona cerebral puede no relacionarse específicamente con la cognición o ser indicativa de un procesamiento cognitivo deficiente. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes sí mostró una mejoría de la función cognitiva que se correlacionó positivamente con la activación de la corteza cingulada anterior. Si el modafinilo volviese menos eficiente la función de esta corteza, entonces se esperaría que dicha correlación fuese negativa.


Resultó interesante el hecho de que los que respondieron mejor al modafinilo fueron los individuos en tratamiento con antipsicóticos típicos o clásicos, como la sulpirida y los de depósito. Una posibilidad es que los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos y serotoninérgicos estén relacionados con la promoción del estado de vigilia por parte del modafinilo. Si bien los dos grupos de fármacos comparten en distinto grado el antagonismo de los receptores D2, difieren en sus afinidades por los receptores serotoninérgicos, especialmente los 5HT_{2A}.

Seguridad

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el hecho de que deliberadamente se utilizó una dosis baja de modafinilo, la que quizás haya sido subóptima. Sin embargo, un paciente exacerbó su cuadro psicótico y no puede descartarse totalmente la asociación del fármaco con dicho efecto. Las reacciones adversas del modafinilo comunicadas en voluntarios sanos incluyen la ideación de referencia, delirios paranoides y alucinaciones auditivas con dosis diarias múltiples de 600 mg y privación del sueño.

Conclusiones

El modafinilo modula la función de la corteza cingulada anterior en los esquizofrénicos crónicos, pero los efectos benéficos sobre las funciones cognitivas se reducen a un subgrupo de pacientes que necesitan ser caracterizados mediante estudios ulteriores.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat045/05o13009.htm

12 - Factores Contribuyentes a los Cambios en el Flujo Sanguíneo Cerebral en el Trastorno Depresivo Mayor

Ohgami H, Nagayama H, Akiyoshi J y colaboradores

Department of Neuropsychiatry and Department of Radiology, Oita University Faculty of Medicine, Hasama Machi, Oita, Japan

[Contributing Factors to Changes of Cerebral Blood Flow in Major Depressive Disorder]

Journal of Affective Disorders 87(1):57-63, Jul 2005

El flujo sanguíneo cerebral global disminuye durante las fases de depresión del trastorno depresivo mayor y se normaliza durante la remisión.

Los resultados de los estudios funcionales por imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), en los

trastornos del estado de ánimo fueron incongruentes. Muchos de estos estudios describieron menor flujo sanguíneo cerebral o una tasa menor de metabolismo de glucosa en las personas con depresión, en comparación con los individuos sanos. Algunos informaron anomalías en el flujo sanguíneo y en el metabolismo de la glucosa en el sistema límbico-lóbulo temporal, ganglios basales, amígdala o tálamo; mientras que otros encontraron un incremento en el flujo sanguíneo o en el metabolismo de la glucosa en algunos sitios.

El objetivo de este ensayo fue dilucidar los factores contribuyentes a los cambios en el flujo sanguíneo cerebral, evaluado por SPECT, en pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto en la fase aguda como de remisión. Se analizaron las relaciones entre los hallazgos de la SPECT y factores como la gravedad de los síntomas de depresión y las características demográficas.

Métodos

Participaron del estudio los pacientes consecutivos mayores de 18 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales, IV edición (DSM-IV) basados en entrevistas semiestructuradas. En el examen inicial, los individuos se evaluaron mediante la Escala para la valoración de la Depresión de Hamilton de 17 ítem (HAM-D) y la escala para la evaluación global de la función (EGF) y en el término de una semana fueron sometidos a SPECT. Estas pruebas se repitieron dentro de la semana posterior a la remisión. La remisión se definió como un puntaje de 7 o menos en la HAM-D por al menos una semana.

En la evaluación inicial también se determinó la edad de comienzo del primer episodio depresivo, la duración en semanas del episodio previo y el episodio índice, si la depresión fue del tipo melancolía (de acuerdo con el DSM-IV) y el consumo de alcohol y se administró el Inventario de Personalidad de Maudsley (IPM). En la SPECT se midió el flujo sanguíneo cerebral global (FSCg) y el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr), este último mediante la creación de una región de interés (RI). Dos técnicos radiólogos fueron asignados para la creación de las RI. Las RI se seleccionaron visual y manualmente en forma múltiple para reflejar lo mejor posible el FSCr tales como seis localizaciones en cada lóbulo frontal y temporal unilateral y tres localizaciones en las regiones anteriores unilaterales de las circunvoluciones del cuerpo calloso. La media de estas RI se utilizó como medida del flujo sanguíneo cerebral.

En cuanto a la metodología estadística, las relaciones entre el FSCg y las variables clínicas se analizaron mediante la prueba de la U de Mann-Whitney y la correlación de Spearman (evaluó los 17 ítem de la HAM-D). Se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar el FSCg al momento de la incorporación al estudio y durante la remisión. Además, se empleó el análisis de regresión logística múltiple discriminador por pasos sucesivos hacia adelante para dilucidar las correlaciones entre los factores determinantes del flujo sanguíneo y el flujo sanguíneo. En este análisis la variable dependiente fue el FSCg y las variables independientes fueron el sexo, la edad de comienzo del primer episodio depresivo, la edad actual, la duración en semanas del episodio índice y de los episodios previos, si la depresión fue del tipo melancolía, el puntaje total en la HAM-D, el puntaje en la EGF y el puntaje en el IPM. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se efectuó SPECT al momento de la incorporación al estudio (fase aguda) en 37 hombres y 52 mujeres. La mediana de la edad de los pacientes fue de 51 años (23-80 años), el FSCg medio fue de 47.3 ml/100 g/min (35-68.3 ml/100 g/min). Por grupo etario, el FSCg medio fue de 52 ml/100 g/min (42.1-68.3 ml/100 g/min) en las personas entre 24 y 39 años; de 46.3 ml/100 g/min (35.2-56.6 ml/100 g/min) en aquellas entre 40 y 59 años y 40.7 ml/100 g/min (35-52.6 ml/100 g/min) en aquellas entre 60 y 80 años.

No se observaron correlaciones significativas entre la edad y el puntaje total en la HAM-D ($r = 0.20$, no significativo). En el

análisis de regresión múltiple discriminador por pasos sucesivos hacia adelante se encontraron correlaciones significativas con el FSCg para la edad actual (coeficiente de correlación parcial -0.78 , $p < 0.000001$) y la duración total en semanas de los episodios depresivos previos (coeficiente de correlación parcial 0.27 , $p < 0.005$). Mediante el análisis de correlación de Spearman se observaron correlaciones significativas con el FSCg sólo para la hipocondriasis (coeficiente de correlación de Spearman -0.32 , $p < 0.01$).


En 19 pacientes se realizó SPECT tanto al momento de la incorporación al ensayo como durante la remisión. El FSCg medio en estos individuos fue de 46.3 ml/100 g/min (39.4-61.7 ml/100 g/min) durante la remisión y de 43.6 ml/100 g/min (38.6-54 ml/100 g/min) al ingreso al estudio, lo cual demuestra mayores valores significativos de FSCg durante la remisión ($p < 0.05$). Se encontraron correlaciones significativas entre el FSCg al momento de la incorporación al ensayo y durante la remisión ($r = 0.75$, $p < 0.0005$). Con el análisis de regresión múltiple discriminador por pasos sucesivos hacia adelante (con el FSCg como variable dependiente y la edad y el puntaje total en la HAM-D como variables independientes) se encontró una correlación significativa entre el FSCg y la edad al momento del ingreso al estudio (coeficiente de correlación parcial -0.68 , $p < 0.002$), pero no durante la remisión. Además, no se observaron correlaciones significativas entre el FSCg y el puntaje total en la HAM-D ni entre la edad y el puntaje total en la HAM-D al momento de la incorporación al ensayo o durante la remisión. No se encontraron diferencias significativas en el FSCr medio en ninguno de los sitios examinados entre el momento del ingreso al estudio y durante la remisión en un mismo paciente.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que el incremento en el FSCg durante la remisión, en comparación con el momento de incorporación al estudio (fase aguda) sugiere que el flujo sanguíneo cerebral disminuye durante las fases de depresión del trastorno depresivo mayor y se normaliza durante la remisión. Las correlaciones significativas encontradas entre el FSCg y la edad y la duración de los episodios de depresión previos y la ausencia de correlaciones entre el FSCg y el puntaje total en la HAM-D, la EGF, la duración del episodio índice, la depresión del tipo melancolía, la edad al inicio del primer episodio depresivo, el sexo o el puntaje en el IPM indican que el FSCg está determinado más por las condiciones previas al comienzo del episodio índice que por las características del episodio en sí (como gravedad, duración y tipo).

Además, los resultados sugieren que el cambio en el FSCg tiene lugar por un mecanismo distinto de la gravedad de la depresión. En los cálculos en que se controló la variable gravedad de la depresión, el FSCg se correlacionó negativamente con la edad durante el estado depresivo, pero esta correlación desapareció durante la remisión, lo cual indica que la correlación entre el FSCg y la edad no está directamente relacionada con la gravedad de la depresión.

En conclusión, si bien se observó una disminución en el FSCg en el trastorno depresivo mayor, el nivel de disminución parece estar determinado por las condiciones presentes antes del inicio del episodio depresivo, más que por las características del episodio en sí.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat045/05o14002.htm



Información adicional en www.sicisalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.