

## 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 SIIIC 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 - Olanzapina versus Ziprasidona: Resultados de un Estudio a Doble Ciego de 28 Semanas en Pacientes con Esquizofrenia

Breier A, Berg P, Thakore J y colaboradores

Lilly Research Laboratories, Indianápolis, EE.UU.

[Olanzapine versus Ziprasidone: Results of a 28-Week Double-Blind Study in Patients with Schizophrenia

American Journal of Psychiatry 162(10):1879-1887, Oct 2005

*La olanzapina es un fármaco antipsicótico muy superior a la ziprasidona en términos de mejoría psicopatológica, tasas de respuesta y de cumplimiento de tratamiento.*

Si bien se acepta que para la esquizofrenia los antipsicóticos atípicos resultan superiores a los clásicos, subsisten controversias respecto de la eficacia diferencial entre los fármacos del primer grupo.

Algunos estudios han sugerido que, con excepción de la clozapina, la eficacia de los antipsicóticos atípicos resulta comparable. Otros ensayos produjeron resultados diferentes, quizá debido a diferencias en la duración de los estudios, las características de los pacientes y las dosis usadas.

En un metaanálisis de 4 grandes ensayos clínicos de 6 semanas de duración, se observó que la olanzapina resultó superior al placebo y al haloperidol en los cinco factores de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). En estudios de fase aguda de corta duración, la ziprasidona mostró superioridad frente al placebo y eficacia equivalente al haloperidol y la risperidona para aliviar la psicopatología de los pacientes con esquizofrenia.

Hasta la fecha no se han informado ensayos adecuados que comparasen la olanzapina con ziprasidona.

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y de 28 semanas de duración, los autores compararon la eficacia y seguridad de 10-20 mg diarios de olanzapina con 80-160 mg/día de ziprasidona.

#### Materiales y métodos

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener por lo menos 42 puntos en la *Brief Psychiatric Rating Scale*, un puntaje de 4 o más en al menos un ítem relacionado con los síntomas positivos de la PANSS y alcanzar al menos 4 puntos en la escala de gravedad de la *Clinical Global Impresion* (CGI). El período de estudio 1 (días 2 a 9) consistió en una fase inicial de detección sistemática, lavado farmacológico (*washout*) y placebo a simple ciego. En la visita 1 se realizaron diferentes pruebas de detección, la historia clínica, exámenes físicos y psiquiátricos, pruebas de laboratorio y 2 electrocardiogramas.

Se excluyeron los pacientes que hubiesen participado de otros estudios con fármacos diferentes en el mes previo, los tratados con antipsicóticos de depósito, o con clozapina en los 7 días anteriores a la inclusión, o aquellos que habiendo sido tratados con olanzapina o ziprasidona en los últimos 6 meses debieron suspender el tratamiento por problemas de falta de eficacia o seguridad. Adicionalmente se excluyeron los pacientes con síndrome del QT largo congénito o abuso de sustancias en los últimos 6 meses, entre otros.

El período de estudio 2 correspondió al del tratamiento de 28 semanas de duración. En la visita 2, los pacientes fueron medicados con 10 mg diarios de olanzapina y 20 mg dos veces por día de ziprasidona. Luego de 3 días, la dosis de esta última fue aumentada a 40 mg dos veces por día. La dosis de olanzapina podía incrementarse 5 mg en cada visita hasta un máximo de 20 mg diarios y la de ziprasidona 40 mg hasta un máximo de 160 mg/día.

Los pacientes fueron retirados del estudio en caso de no poder tolerar las dosis mínimas (de comienzo) de ambos fármacos. Asimismo, fueron retirados de la investigación quienes en forma intencional ingerían dosis superiores a las prescritas.

En el período de estudio 1 se permitió la utilización de hasta 4 mg diarios de lorazepam, y durante el período 2, las benzodiazepinas o medicación hipnótica (hasta 10 mg diarios de diazepam o equivalentes).

Asimismo, se permitió la utilización de benzotropina o biperideno (hasta 6 mg diarios) si se presentaban efectos extrapiramidales en la visita 1.

La variable de eficacia primaria fue la reducción, desde el inicio hasta la semana 28, del puntaje total de la PANSS. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron subescalas de la anterior que analizan la psicopatología general, la cognición y la excitabilidad. La respuesta fue definida en el protocolo como un 30% o más de mejoría de la PANSS en la semana 8. Esta escala y la de gravedad de la enfermedad según la CGI fueron utilizadas para evaluar la exacerbación de los síntomas. Las escalas de Montgomery-Åsberg y la de Hamilton se emplearon para analizar la mejoría en los síntomas de depresión y ansiedad, respectivamente. La escala de mejoría de CGI se utilizó para evaluar la recuperación sintomática global y la calidad de vida fue estudiada con la escala de Heinrichs-Carpenter.

Por último, se realizaron distintos análisis de seguridad de la olanzapina en comparación con la ziprasidona.

#### Resultados

En total 548 pacientes fueron aleatorizados para recibir olanzapina (n = 277) o ziprasidona (n = 271). La única característica de inicio para la que hubo diferencias estadísticamente significativas fue la edad.

Hubo significativamente más pacientes medicados con olanzapina que completaron el estudio respecto de los que recibieron ziprasidona. Las causas más importantes de discontinuación del tratamiento fueron la falta de eficacia y el empeoramiento de la psicosis, estas dos variables fueron menores para olanzapina. El promedio modal de las dosis fue de 15.27 mg/día para la olanzapina y 115.96 mg/día para la ziprasidona. El escalamiento de dosis resultó similar entre los grupos y la mayoría de los pacientes medicados con ambos fármacos alcanzó la dosis modal alrededor de la cuarta semana.

El porcentaje de pacientes que adhirió al tratamiento también favoreció estadísticamente a la olanzapina (97.8 vs. 94.9%,  $p < 0.001$ ).

La proporción de sujetos que fueron tratados con benzodiazepinas fue estadísticamente superior entre los medicados con ziprasidona, así como los que recibieron al menos una dosis de anticolinérgicos.

En relación con las medidas de eficacia cuantificadas con la PANSS, los pacientes medicados con olanzapina mostraron una mejoría significativamente superior a los tratados con ziprasidona. Esta diferencia se presentó temprano, en la tercera semana, y se constató permanentemente desde la semana 6 hasta el final del estudio.



Información adicional en [www.siiic.salud.com](http://www.siiic.salud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Las escalas de gravedad y mejoría de CGI también favorecieron a la olanzapina y los pacientes mejoraron significativamente ( $p < 0.05$ ) en forma permanente desde la semana 3 en adelante. Estos enfermos también mostraron reducciones significativas en los puntajes de las escalas de Montgomery-Åsberg de depresión, Hamilton de ansiedad y Heinrichs-Carpenter de calidad de vida.

La tasa de respuesta fue significativamente más elevada para la olanzapina (58.6% vs. 42.5%). La exacerbación de los síntomas fue definida *a priori* en el protocolo como el empeoramiento en un 20% o más en la PANSS y de 1 punto o más en la escala de gravedad de la enfermedad de CGI luego de la octava semana. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que experimentó exacerbación de los síntomas entre los grupos (14.6% para olanzapina y 25.3% para ziprasidona,  $p = 0.06$ , prueba exacta de Fisher).

Con respecto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes en los individuos medicados con olanzapina fueron el aumento del apetito y del peso corporal, y en los tratados con ziprasidona, insomnio, vómitos, anorexia, distonía e hipotensión.

Hubo significativamente más pacientes medicados con olanzapina que mostraron, además de los mencionados efectos, aumentos de los niveles del colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y triglicéridos, así como reducciones significativas del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). No hubo cambios entre los grupos respecto de los niveles de glucemia en ayunas, prolactina o el intervalo QTc.

## Discusión

En este estudio los pacientes medicados con olanzapina mejoraron significativamente más que los que recibieron ziprasidona según el puntaje de la PANSS. La diferencia se presentó en la semana 3 y se mantuvo constantemente hasta la finalización del estudio.

Adicionalmente los puntajes para CGI-I, CGI-S fueron mejores para olanzapina que para ziprasidona.

En las escalas de Montgomery-Asberg para depresión, Hamilton para ansiedad, Heinrichs Carpenter para calidad de vida también se registraron ventajas estadísticas según el análisis LOCF a favor de olanzapina vs ziprasidona.

En relación a las tasas de discontinuación este estudio demostró resultados congruentes con otros publicados previamente.

Los autores sugieren realizar estudios más largos con estos dos atípicos para continuar evaluando su comportamiento

## Conclusiones

La olanzapina ha mostrado ser un fármaco significativamente superior a la ziprasidona, diferencia que se observa ya desde la tercera semana de tratamiento. Las mejoras también se establecen en relación con la sintomatología depresiva y la ansiedad que acompañan a la esquizofrenia.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat047/06125000.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat047/06125000.htm)

## 4 - Investigación a Doble Ciego Controlada con Placebo sobre Amantadina para la Pérdida de Peso en los Pacientes que lo Aumentaron con Olanzapina

Graham K, Gu H, Lieberman J y colaboradores

Department of Psychiatry, UNC Neurosciences Hospital, Chapel Hill, EE.UU.

[Double-Blind, Placebo-Controlled Investigation of Amantadine for Weight Loss in Subjects who Gained Weight with Olanzapine]

American Journal of Psychiatry 162(9):1744-1746, Sep 2005

*La amantadina mostró ser un fármaco eficaz y seguro para la estabilización del peso en pacientes medicados con olanzapina.*

Uno de los efectos colaterales más importantes que presentan los antipsicóticos de segunda generación es el aumento de peso. Los pacientes tratados, por ejemplo, con olanzapina, según algunos estudios, pueden aumentar en promedio 4.15 kg a las 10 semanas de tratamiento.

Se realizaron diversos intentos con medicamentos para controlar este aumento de peso, con resultados no concluyentes. La amantadina es un fármaco agonista dopaminérgico que ha sido aprobado para el tratamiento de los efectos extrapiramidales inducidos por drogas, el parkinsonismo idiopático y el virus A de la influenza.

Si bien se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual amantadina induce el descenso de peso, se ha postulado que estaría relacionado con la disminución de la prolactina, con lo cual modularía la actividad de los esteroides suprarrenales y gonadales o que su acción se realizaría a través de efectos anorexígenos directos dopaminérgicos.

Este último efecto es antagónico al de la olanzapina que, por el contrario, bloquea los receptores dopaminérgicos tipo 2.

En este estudio se comunican los resultados de un ensayo de 12 semanas de duración, a doble ciego y controlado con placebo, de las acciones de la amantadina sobre el peso, índice de masa corporal y los parámetros glucídicos y lipídicos de pacientes adultos medicados con olanzapina.


## Materiales y métodos

Los pacientes incluidos en el estudio debían haber aumentado al menos 5 libras de peso (unos 2 y medio kilogramos) durante el tratamiento con olanzapina, incremento que se determinó mediante entrevistas y la revisión de historias clínicas. El diagnóstico psiquiátrico se basó en los criterios del DSM-IV y la presencia de sintomatología actual se evaluó mediante la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir amantadina (hasta 300 mg diarios) o placebo, mediante un diseño a doble ciego y se les ofreció un programa de psicoeducación sobre estilo de vida saludable de 12 sesiones y una membresía de 3 meses en un gimnasio o un programa comercial de pérdida de peso.

El peso fue determinado mensualmente, y los parámetros de laboratorio y las evaluaciones de la PANSS, al inicio y final del estudio. Estos parámetros incluyeron la glucemia en ayunas, insulina, prolactina, colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y los niveles de triglicéridos. El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) fue determinado mediante la ecuación de Friedewald. Los niveles de leptina fueron evaluados mediante radioinmunoensayo.

En el análisis primario se compararon los cambios en el índice de masa corporal (IMC) a lo largo del estudio en los dos grupos de tratamiento. El grupo por intención de tratar ( $n = 21$ ) fue utilizado en el análisis y la última observación realizada fue empleada para inferir los datos perdidos relacionados con las discontinuaciones tempranas por cualquier razón.

 Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

## Resultados

Se aleatorizaron 21 pacientes con esquizofrenia ( $n = 12$ ), trastorno esquizoafectivo ( $n = 6$ ) y trastorno bipolar ( $n = 6$ ), de los cuales 12 fueron medicados con amantadina y 9 recibieron placebo. La duración del tratamiento previo con olanzapina osciló entre 1 y 44 meses y los pacientes habían aumentado entre 5 y 58 libras; todos los IMC fueron superiores a  $25 \text{ kg/m}^2$ . Los sujetos de ambos grupos presentaron valores similares de IMC al inicio del estudio y también lo fueron todos los parámetros de laboratorio analizados.

Además de la olanzapina (5 a 30 mg/día), 12 pacientes recibieron un antidepresivo; 8, un estabilizador del estado de ánimo, y 4, ambos. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Los pacientes siguieron como mínimo 3 sesiones de psicoeducación sobre estilo de vida saludable y 13 ingresaron en un gimnasio o programas de pérdida de peso (al menos una vez): 6 medicados con amantadina y 7 con placebo. En el grupo de tratamiento hubo 3 discontinuaciones tempranas: una, a las 4 semanas por agravamiento de la psicosis; otra, a las 9 semanas por un cambio de antipsicótico, y una tercera, también a las 9 semanas por falta de adhesión al tratamiento con la olanzapina.

Durante el estudio, el grupo medicado con olanzapina exhibió un descenso de peso de 0.8 libras en promedio y redujo su IMC un promedio de  $0.07 \text{ kg/m}^2$ . El grupo placebo aumentó un promedio de 8.7 libras e incrementó el IMC en  $1.24 \text{ kg/m}^2$ . Este último parámetro aumentó continuamente durante las 12 semanas en los pacientes que recibieron placebo. El aumento de peso observado en los sujetos medicados con amantadina fue significativamente inferior al del grupo placebo ( $p = 0.05$ , prueba exacta de Fisher).

El efecto permaneció significativo luego del ajuste por el IMC basal y la duración del tratamiento con olanzapina. La estabilización o pérdida de peso se observó en 8 (67%) de los 12 sujetos medicados con olanzapina y en 2 (22%) de los 9 que recibieron placebo ( $p = 0.05$ , prueba exacta de Fisher). Los cuatro pacientes que aumentaron de peso con amantadina no exhibieron diferencias significativas con los demás en relación con la edad, el sexo, el IMC inicial, la duración del tratamiento o la dosis de la droga.

No hubo diferencias significativas respecto de los parámetros de laboratorio entre los grupos al final del estudio o dentro de un mismo grupo desde el inicio al término. Los promedios de dichos valores estuvieron por encima del rango considerado normal al iniciar y al concluir el estudio. La sintomatología de la enfermedad, evaluada con la PANSS, no empeoró a lo largo de la investigación en los dos grupos analizados.

## Discusión

Una de las limitaciones principales de este estudio ha sido lo reducido del tamaño de la muestra, su escasa duración y el uso concomitante de antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo. Sin embargo, se observó que la amantadina podía detener el aumento de peso en algunos adultos que lo habían incrementado durante el tratamiento con olanzapina, efecto que se presentó anticipadamente y alcanzó la estabilización alrededor de la octava semana. Esta acción se mantuvo luego del ajuste por el IMC basal y la duración del tratamiento previo con olanzapina, hecho que sugiere que la amantadina tiene efectos beneficiosos, incluso para los individuos que aumentan significativamente de peso con la olanzapina. A pesar de la estabilización en el peso, no se produjo modificación en los niveles séricos de lípidos ni de insulina. Los autores suponen que cambios metabólicos de esa naturaleza ocurrirían en estudios de mayor extensión.

Un posible efecto de esta droga, relacionado con las acciones dopaminérgicas, es la inducción de cuadros psicóticos, los que en este estudio no se presentaron, así como tampoco se observaron exacerbaciones sintomáticas. Sin embargo, las tres discontinuaciones no permiten excluir esta posibilidad por completo.

En conclusión, la amantadina indujo la estabilización del peso en pacientes medicados con olanzapina y mostró ser un fármaco eficaz y seguro.

## 5 - Estudio Abierto de Duloxetina para el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

Wohlreich MM, Martínez JM, Mallinckrodt CH y colaboradores

Department of Psychiatry, Baylor College of Medicine, and Department of Veterans Affairs, Houston; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly & Co; Indianapolis, EE.UU.

[An Open-Label Study of Duloxetine for the Treatment of Major Depressive Disorder]

Journal of Clinical Psychopharmacology 25(6):552-560, 2005

*Aquellos con una respuesta poco adecuada al tratamiento con ISRS o venlafaxina pueden beneficiarse del cambio a 60 mg diarios de duloxetina.*

Si bien en los últimos años se han obtenido avances significativos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), una proporción importante de pacientes no alcanza una adecuada respuesta a la terapéutica inicial. La respuesta, definida como una reducción del 50% o más en la *17-Item Hamilton Rating Scale for Depression* (HAMD-17), solamente se obtiene en la mitad a dos tercios de los pacientes medicados y solamente un tercio de ellos logrará la remisión (HAMD-17  $\leq 7$ ). Los pacientes que no presentan respuesta o exhiben respuestas parciales suelen tener un mal pronóstico.

Ante el fracaso del tratamiento inicial, el médico debe escoger entre aumentar la dosis del antidepresivo, cambiar a otro fármaco, añadir un segundo antidepresivo (terapia combinada) o asociar el antidepresivo con un agente como el litio, la buspirona o un antipsicótico. Un estudio previo demostró que, tras el fracaso con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) un porcentaje alto de médicos opta por pasar al paciente a un antidepresivo no ISRS.

Además del fracaso de la terapia, una razón frecuente por la que se puede producir el cambio de un fármaco antidepresivo a otro es la aparición de distintos efectos adversos.

La duloxetina es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina, cuya eficacia y seguridad en el tratamiento del TDM han sido demostradas en ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, de hasta 9 semanas de duración.

En este estudio, se utilizaron dosis de 60, 90 y 120 mg de duloxetina. El objetivo principal fue comparar la dosis fija final de duloxetina en dos grupos de tratamiento: pacientes que fueron rotados directamente desde un antidepresivo recibido previamente (citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o venlafaxina al que estaban respondiendo pobremente) a 60 mg de duloxetina o pacientes que iniciaron tratamiento, tras un período de *wash out* o lavado farmacológico, directamente con duloxetina en dosis de 30 a 60 mg.

## Materiales y métodos

Se trató de un estudio abierto, en el que participaron 27 centros de 12 semanas de duración, que incluyó dos grupos de participantes: pacientes que iniciaban el tratamiento con duloxetina (grupo de "inicio") y pacientes que presentaron respuestas subóptimas o poca tolerabilidad al tratamiento a antidepresivos previos (grupo de "rotación"). Todos los pacientes ingresaron en un período de *screening* de una semana de duración (período de estudio 1).

Los pacientes del grupo de inicio fueron sometidos a un período de *washout* adecuado antes de iniciar su participación. Estos pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir 30 o 60 mg diarios de duloxetina durante 1 semana, al cabo de la cual aquellos que habían sido medicados con 30 mg incrementaron esta dosis a 60 mg diarios. En las siguientes 12 semanas, las dosis pudieron ser tituladas en función de la respuesta dentro del intervalo 60-120 mg. Se podría disminuir las dosis por razones de seguridad y tolerabilidad.

Los pacientes del grupo de rotación que antes del ingreso al estudio estaban medicados con citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o venlafaxina pudieron

continuar con estos tratamientos durante el periodo de *screening*. Al final de este periodo, aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron rotados a duloxetina 60 mg diarios durante una semana, tras la cual las dosis del fármaco podían ajustarse según la respuesta obtenida.

Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de TDM según el DSM-IV, 15 o más puntos en la HAMD-17 y 4 puntos o más en la *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) en dos visitas consecutivas.

Los criterios de exclusión estuvieron constituidos por el trastorno bipolar, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, trastornos del eje II que interfirieran con la adhesión al protocolo, enfermedades cardiovasculares, hepáticas, respiratorias, hematológicas, endocrinológicas o neurológicas graves o hallarse expuestos a un riesgo aumentado de suicidio, entre otros.

Las medidas de eficacia utilizadas incluyeron la HAMD-17, la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A), las escalas emocional y física de *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I), escalas visuales analógicas (VAS) para el dolor y la *Symptom Questionnaire-Somatic Subscale*.

Las evaluaciones de seguridad fueron realizadas a través de varios parámetros clínicos y de laboratorio.

## Resultados

Se incluyeron en total 249 pacientes en el análisis, de los cuales 112 fueron cambiados directamente de un ISRS (o venlafaxina) y 137 no se hallaban en tratamiento farmacológico previo.

Al término de las 12 semanas de la fase de tratamiento aguda no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que iniciaron o cambiaron a duloxetina y recibieron 60, 90 o 120 mg del fármaco como la dosis estable final. No hubo diferencias significativas entre grupos respecto de los cambios promedio en las escalas HAMD-17, HAM-A, CGI-S, PGI-I o VAS.

Sin embargo, un análisis más cuidadoso de la variación en la gravedad de las cefaleas con la VAS mostró que el cambio a duloxetina se asoció con una mejoría significativamente superior en las semanas 1 y 2 cuando se comparó con los pacientes que iniciaron el tratamiento con este fármaco. Las tasas de respuesta y remisión en el punto final no difirieron significativamente en los pacientes que cambiaron a duloxetina en comparación con aquellos que iniciaron con duloxetina.

En relación con la seguridad, el número de informes de efectos adversos serios entre ambos grupos en tratamiento fue muy semejante.

En la primera semana de tratamiento, la tasa de discontinuación debida a eventos adversos fue significativamente más baja entre los pacientes que cambiaron a duloxetina comparados con los que iniciaron el tratamiento (1.8% vs. 8.8%, respectivamente,  $p = 0.024$ ), así como la tasa observada durante la fase de tratamiento agudo (6.3% vs. 16.1%, respectivamente,  $p = 0.018$ ). Los eventos que más frecuentemente motivaron la discontinuación fueron insomnio, náuseas, cefaleas, somnolencia, diarrea, fatiga y agitación.

Durante la primera semana de tratamiento, los pacientes que cambiaron de un ISRS o venlafaxina a 60 mg diarios de duloxetina mostraron tasas significativamente más bajas de cefalea y fatiga en comparación con aquellos que iniciaron la terapia con esta última. En la fase de 12 semanas, los eventos adversos más frecuentes observados en ambos grupos fueron cefaleas, náuseas, sequedad de la boca, insomnio y diarrea. La anorgasmia y las palpitations mostraron tasas significativamente diferentes entre los que cambiaron o iniciaron tratamiento con duloxetina (0.9% vs. 5.8%,  $p = 0.044$ , y 4.5% vs. 0.0%,  $p = 0.018$ , respectivamente).

Se observaron leves aumentos de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial sistodiastólica de posición supina en ambos grupos de tratamiento, resultados sustentados por otros estudios, pero sin relevancia clínica.

## Discusión

En este estudio se observó que los pacientes que cambiaron su tratamiento de un ISRS o venlafaxina a duloxetina mostraron una mejoría de la sintomatología depresiva similar a la de los sujetos

no tratados que iniciaron la terapia con este fármaco. El cambio a duloxetina fue bien tolerado y solamente el 6.3% de los participantes discontinuaron el tratamiento por eventos adversos. Se había planteado la hipótesis de que se requerirían dosis más elevadas de duloxetina en aquellos pacientes que rotaran a esta droga, en virtud de las respuestas inadecuadas que habían presentado con los antidepresivos recibidos previamente. Sin embargo, los resultados del estudio no avalan tal afirmación. Para cada una de las dosis estudiadas (60, 90 y 120 mg) no se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que iniciaron o cambiaron a duloxetina en el punto final del estudio. Además, ambos grupos de tratamiento mostraron una mejoría sintomática similar al término del tratamiento.

En el grupo de rotación, 66% de los pacientes respondieron al tratamiento con duloxetina al final del estudio y el 51% logró la remisión, datos congruentes con los publicados por otros investigadores. Hay que destacar que un subgrupo de pacientes medicados previamente con venlafaxina, y que no habían respondido a este fármaco, se benefició con la duloxetina, lo que sugiere que la rotación a otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina puede ser beneficioso en algunos sujetos.

## Conclusiones

Los pacientes que hayan presentado una respuesta poco adecuada a un tratamiento previo con ISRS o venlafaxina pueden beneficiarse del cambio inmediato a 60 mg diarios de duloxetina, una estrategia terapéutica que ha mostrado ser segura y bien tolerada. La eficacia del fármaco en estos pacientes es comparable a la de aquellos que inician el tratamiento con esta droga, sin necesidad de ajustes de dosis u otras estrategias posológicas.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/dat047/06125014.htm](http://www.sicsalud.com/dato/dat047/06125014.htm)

## 6 - Estimulación Magnética Transcraeal en Pacientes con Depresión Resistente al Tratamiento: Estudio a Doble Ciego, Controlado con Placebo

Rossini D, Lucca A, Zanardi R y colaboradores

Department of Psychiatry, School of Medicine, Vita-Salute University, San Raffaele Hospital, Milán, Italia

[*Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depressed Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*]

Psychiatry Research 137(1-2):1-10, Nov 2005

*La estimulación magnética transcraeal repetitiva de alta frecuencia es un tratamiento adyuvante útil y seguro en la depresión mayor resistente a la terapia farmacológica.*

A partir de 1985, año en el que Baker y col. presentaron la estimulación magnética transcraeal (EMT), esta técnica ha sido utilizada principalmente de manera repetitiva, como tratamiento adyuvante para los pacientes con depresión mayor resistentes a los tratamientos farmacológicos.

Los estudios electroencefalográficos, lesionales y de neuroimágenes han sugerido que en la fisiopatología de la depresión podría estar involucrada una relativa disminución de la función en la corteza prefrontal, y la EMT repetitiva ha demostrado tener efecto activador de la corteza subyacente al sitio de estimulación y en las áreas funcionales conectadas.

Varios grupos de investigación estudiaron la eficacia de la EMT en la corteza prefrontal dorsolateral con resultados controvertidos, si bien esas discrepancias podrían deberse a la heterogeneidad en los parámetros de estimulación y en los tratamientos concomitantes.

El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de 2 intensidades de estimulación activa, 80% y 100% del umbral motor (UM), en comparación con la EMT repetitiva simulada, así como determinar la seguridad de esa técnica en una muestra de pacientes con depresión.

### Material y métodos

Fueron incluidos en el ensayo 54 pacientes diestros admitidos en forma consecutiva en el centro dedicado al tratamiento de los trastornos del estado de ánimo del Hospital San Raffaele, Italia, afectados por un episodio depresivo mayor grave, sin síntomas psicóticos, resistente al tratamiento farmacológico. Los participantes se asignaron en forma aleatoria a un grupo de simulación o a uno de los 2 grupos de intervención con estimulación al 80% y 100% del UM.

Los 3 grupos quedaron constituidos de la siguiente manera: grupo 1 (n = 19), con intensidad del UM al 80%, frecuencia de los pulsos de 15 Hz y tiempo de estimulación de 2 segundos; grupo 2 (n = 18), intensidad del UM al 100%, con igual frecuencia y duración de los pulsos que en el grupo anterior; y grupo 3 (n = 17), que recibió estimulación simulada con iguales parámetros que en los grupos anteriores, excepto para la intensidad.

Las determinaciones clínicas se efectuaron por medio de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) de 21 ítem, la *Clinical Global Impression Severity* (CGI-S) y *Global Improvement* (CGI-I) para los datos basales, y luego semanalmente durante 5 semanas.

La respuesta se definió como una disminución  $\geq 50\%$  en el puntaje total desde los valores basales para la HAM-D, y la remisión como un puntaje total  $\leq 8$  durante 3 semanas consecutivas con la misma escala.

Debieron realizarse considerables esfuerzos para mantener el tratamiento a ciego en los pacientes, técnicos y personal a cargo, señalan los autores; si bien los médicos que efectuaban la estimulación no podían hacerlo a ciego, se les permitió hablar con los pacientes sólo lo estrictamente necesario para administrar la terapia.

Para estudiar las diferencias demográficas y en las variables clínicas basales se empleó análisis de varianza de una vía y la prueba de chi cuadrado, y esta última también se utilizó para comparar las diferencias entre las tasa de respuestas de cada grupo.

### Resultados

No se hallaron diferencias estadísticas con respecto a las variables clínicas y los aspectos demográficos entre los 3 grupos de tratamiento. El 27.8% de los pacientes en el grupo con estimulación al 80% del UM respondió a la terapia y todos ellos demostraron remisión sostenida del episodio, mientras que 13 de los individuos no respondieron al tratamiento. En el grupo con EMT al 100% respondió al tratamiento el 61.1%, pero 7 individuos no lo hicieron. Uno de 16 participantes del grupo con estimulación simulada respondió, pero su cuadro clínico no cumplió con los criterios de remisión completa del episodio. Se encontró una diferencia significativa en las tasa de respuesta entre el grupo con EMT al 100% y el grupo con estimulación simulada ( $p = 0.0008$ ), mientras que no fue significativa al comparar el grupo con EMT al 80% con el de estimulación simulada ( $p = 0.10$ ). Entre los 2 grupos activos de tratamiento se observó una diferencia en el límite de la significación estadística ( $p = 0.044$ ).

Los puntajes en la escala HAM-D se redujeron a lo largo del tiempo en los 3 grupos, y la diferencia entre ellos fue significativa al final de la primera semana de tratamiento con EMT ( $p = 0.02$ ), con ventaja de significación estadística a favor del grupo con estimulación al 100% en relación con el grupo con estimulación simulada. De manera similar, se observó una diferencia significativa entre los grupos con el 100% y el 80% de estimulación, y entre este último y el de estimulación simulada.

La subescala CGI-S mostró una mejoría a lo largo del tiempo similar a la observada para la escala HAM-D.

### Discusión

La EMT repetitiva de la corteza cerebral prefrontal izquierda con frecuencia elevada de 15 Hz resulta efectiva para tratar a los

pacientes con depresión mayor resistente a la terapia farmacológica. Es importante destacar, señalan los autores, que la muestra fue homogénea en cuanto a la resistencia a los fármacos, ya que para ser incluido en el estudio cada paciente debía haber sido clasificado como resistente tanto a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como a los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y además a los antidepresivos tricíclicos, administrados en la dosis y el lapso adecuados.

Aproximadamente la mitad de los individuos que recibieron estimulación real (16/36) mostraron una mejoría significativa de la sintomatología depresiva, y la mayoría fueron pacientes (11) que pertenecían al grupo que recibió la estimulación al 100% del UM. La respuesta se observó sólo en uno de los individuos del grupo de estimulación simulada.

El tratamiento con EMT repetitiva parece tener rápido comienzo de acción. Luego de su suspensión hubo una muy leve mejoría en el grupo que recibió la estimulación al 80% y mejores resultados en el grupo con estimulación al 100%, por lo que el grado de respuesta logrado se mantuvo hasta el final del período de seguimiento.

Si bien se habían publicado numerosos estudios acerca de la eficacia de la EMT como tratamiento no farmacológico en los pacientes depresivos con resistencia a las drogas, la comparación de los resultados resultaba dificultosa debido a las diferencias metodológicas y a la heterogeneidad de las muestras, destacan los autores. Este ensayo, aseguran, presenta datos clínicos adicionales que indican que la EMT resulta de utilidad y segura en los pacientes con depresión, y destacan el beneficio del empleo de intensidades de estimulación más elevadas.



Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat047/06125015.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat047/06125015.htm)

## 7 - Experiencias Subjetivas y Dimensiones Psicopatológicas en la Esquizofrenia

Yon V, Loas G, Brien D

University Psychiatric Department, Pinel's Hospital, Amiens, Francia

[Subjective Experiences and the Psychopathological Dimensions in Schizophrenia]

Psychiatry Research 137(1-2):93-102, Nov 2005

*Este es el primer estudio que analiza las relaciones entre las experiencias subjetivas y la sintomatología objetiva a través del análisis de factores.*

En 1974, Strauss propuso clasificar los síntomas de la esquizofrenia en positivos, negativos y trastornos de relación, de fisiopatología diferente. En 1982, Andreasen y Olsen definieron la esquizofrenia como positiva, negativa y mixta, de acuerdo con la presencia de síntomas positivos y negativos. Para evaluar estos síntomas se diseñó una variedad de escalas como la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS), la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) y la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

En la actualidad ha cobrado interés el estudio de las experiencias subjetivas (ES) distintas de las alucinaciones y los delirios, evaluados mediante escalas como la *Frankfurt Complaint Questionnaire* (FCQ) que cuantifica la actividad de áreas diversas como la atención, percepción, memoria, pensamiento, lenguaje, movimiento y emociones.



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

El concepto de “síntomas básicos” se relaciona con la propia percepción de las alteraciones cognitivas de la esquizofrenia, originado en la idea de Bleuler de esquizofrenia latente. La teoría de Huber afirma que las alteraciones cognitivas están presentes en el desarrollo de los síntomas, que los síntomas básicos representan una expresión directa neuropatológica, los cuales son accesibles subjetivamente fuera de la fase aguda de la enfermedad. Otros han sugerido que algunos de los síntomas cognitivos básicos pueden considerarse como las experiencias subjetivas de un déficit neuropsicológico preexistente.

Los estudios prospectivos mostraron que la evolución de la esquizofrenia podría predecirse a través de la presencia temprana de las ES. Un estudio mostró que la anhedonia física constituía un factor de predicción de la psicosis en la descendencia de padres esquizofrénicos. Otros tantos estudios analizaron la asociación entre las ES y los síntomas esquizofrénicos. Los resultados mostraron que las ES se relacionan tanto con los síntomas positivos como con los negativos. Muchos autores sugirieron que durante las exacerbaciones de la enfermedad, las SE se asociarían con los síntomas positivos y que, durante la cronicidad, las SE parecían correlacionarse con el déficit psicológico o los síntomas negativos.

En este estudio se intentó analizar las asociaciones entre las ES y los síntomas objetivos, para lo cual se validó una escala y se empleó una muestra importante de pacientes esquizofrénicos crónicos.

### Materiales y métodos

Se incluyeron 310 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (ICD-10, F20). La duración promedio de la enfermedad fue de 16.25 años y en el 86.7% de los individuos este intervalo fue superior a 5 años. Los subtipos diagnósticos (ICD-10) fueron los siguientes: paranoide (48.1%), hebefrénica (20.3%), depresión postpsicótica (9.3%), indiferenciada (10%) y residual (21.3%). La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con fármacos antipsicóticos y la dosis equivalente promedio de clorpromazina fue 407.55 mg.

Se utilizaron dos escalas, la versión francesa de la PANSS y la segunda traducción francesa de la tercera versión de la FCQ (FCQ-24). El FCQ original es un cuestionario de 98 preguntas (sí-no) y 10 subescalas que evalúan la pérdida del control, percepción simple, percepción compleja, lenguaje, pensamiento, memoria, movilidad, falta de automatismo, anhedonia, ansiedad y la sobreestimulación sensorial.

Se llevó a cabo un análisis exploratorio de los componentes principales (EPCA) sobre la matriz de correlación de los 54 puntos de la PANSS y del FCQ-24. Se emplearon dos pruebas para asegurar la confiabilidad de las matrices de correlación, la prueba de Kaiser-Meyer-Olkin de suficiencia de la muestra y la prueba de Bartlett de esfericidad. Para seleccionar el número de factores se utilizaron los criterios Kaiser (valor propio o *eigenvalue* > 1), la prueba de sedimentación de Cattell y la interpretación de los factores. Luego se realizó una rotación ortogonal varimax y se retuvieron saturaciones mayores de 0.5 para construir las subescalas de factores.

La validez extrínseca se analizó mediante correlaciones de Pearson entre cada factor y la edad, duración de la enfermedad, sexo, *status* (pacientes internados-ambulatorios) y la dosis de neurolépticos.

### Resultados

La prueba de Bartlett de esfericidad mostró que las variables eran interdependientes, la de Kaiser-Meyer-Olkin, que la suficiencia de la muestra fue > 0.5 (mínimo normal = 0.89). Los análisis de componentes principales devolvieron 12 factores con un valor propio > 1, lo que representa en total el 61.3% de la varianza. La prueba de sedimentación mostró una fractura entre los primeros seis factores y los restantes; la interpretación de los factores permitió retener los seis y esto representó el 47.41% de la varianza.

Luego de la rotación varimax, los seis factores se constituyeron como sigue: el primer factor representa el 20.19% de la

varianza y contiene los 24 puntos del FCQ-24; el segundo factor representa el 10.49% y tiene 9 puntos (excitación, carga negativa, afecto embotado, retraimiento emocional, mala comunicación, apatía, falta de espontaneidad, retraso motor, preocupación y evitación social activa); el tercer factor representa el 6.55% de la varianza y contiene 3 puntos (delirios, alucinaciones y contenido inusual del pensamiento); el cuarto factor corresponde al 4.04% de la varianza y está constituido por 4 puntos (desorganización conceptual, dificultad para el pensamiento abstracto, desorientación, falta de juicio e *insight* o discernimiento); el quinto factor representa el 3.49% de la varianza y consta de 4 puntos (hostilidad, tensión, falta de cooperación y control de impulsos inadecuado) y el sexto factor está constituido por el 2.65% de la varianza y consta de 4 puntos (preocupaciones somáticas, ansiedad y depresión). Estos seis factores representan las dimensiones subjetivas, negativas, positivas, desorganizadas, hostiles, ansiosas y depresivas de la sintomatología esquizofrénica.

Los análisis de los efectos de la edad, duración de la enfermedad, sexo, *status* y dosis de neurolépticos mostraron que los pacientes internados tenían puntajes significativamente más elevados en las áreas subjetivas, positivas, de desorganización y hostilidad que los pacientes externos. El factor de desorganización se correlacionó significativamente con la edad, la duración de la enfermedad y el número de internaciones. El número de internaciones se correlacionó positivamente con el factor positivo y el de hostilidad. El factor subjetivo se correlacionó significativamente con la duración de la enfermedad y con el tratamiento. La dosis del neuroléptico se correlacionó significativamente con el factor positivo.

### Discusión

Los resultados de este estudio sustentan el modelo de seis factores que subyacen a la sintomatología esquizofrénica evaluada con la PANSS y el FCQ-24. La experiencia subjetiva constituye una dimensión específica distinta de las otras dimensiones clínicas y éste es el primer estudio que analiza las relaciones entre las ES y la sintomatología objetiva a través del análisis de factores.

El FCQ-24 correlacionó significativamente con varios de los factores de la PANSS, aunque los resultados del EPCA mostraron que la EPCA constituye una dimensión independiente de las otras. Si el FCQ-24 representa una dimensión única, se deben tener en cuenta la especificidad y el significado de la ES en la esquizofrenia.

El hecho que varias ES estuvieron representadas por un solo factor podría explicarse por la existencia de un síndrome particular que se relacione con las diferentes etiologías, ya que durante los períodos de exacerbación de la enfermedad, las SE pueden ejemplificarse con los síntomas positivos y los indicadores del proceso psicótico. Durante la fase crónica, las ES pueden correlacionarse con el déficit psicológico. En estas dos fases, las ES dependerían de las mismas.

La hipótesis de los autores es que las ES son las manifestaciones clínicas tempranas (fisiopatológicamente directas) de la esquizofrenia y los síntomas objetivos son las tardías (fisiopatológicamente indirectas). Para esto, será necesario explorar la estructura factorial de la PANSS y el FCQ-24 en los pacientes prepsicóticos (personalidad esquizoide), durante la fase de estado de la esquizofrenia y algunos años después.

En conclusión, las experiencias subjetivas constituyen una entidad separada y distinta de la sintomatología objetiva de la esquizofrenia.

## 8 - Dependencia y Conducta Suicida en Trastornos por Abuso de Sustancias

Loas G, Guilbaud O, Perez Diaz F y colaboradores

University Psychiatric Department of Amiens, Amiens; Department of Adolescent Psychiatry of the Institut Mutualiste Monsouris, París, Francia

[*Dependency and Suicidality in Addictive Disorders*]

**Psychiatry Research** 137(1-2):103-111, Nov 2005

*La dependencia y la conducta suicida están asociadas en los pacientes con trastornos adictivos; en este estudio se muestra la necesidad de clasificar la dependencia en los pacientes de alto riesgo.*

Para Bornstein, la dependencia constituye un estilo de personalidad caracterizado por los siguientes componentes: motivacional, cognitivo, afectivo y conductual. El componente motivacional se refiere a una marcada necesidad de guía, aprobación y apoyo por parte de otros; el cognitivo, a la percepción del yo como impotente e ineficaz y la creencia de que los demás son poderosos y pueden controlar las situaciones; el afectivo se relaciona con tendencia a la ansiedad y al miedo cuando se requiere que funcionen independientemente, y el conductual, a la propensión a buscar ayuda, apoyo, aprobación, guía y reaseguro por parte de otros.

Se ha desarrollado una variedad de instrumentos para cuantificar la dependencia y las escalas más utilizadas son la *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI), la de dependencia oral de Roschach (ROD) y el Inventario de Dependencia Interpersonal (IDI).

### Condiciones comórbidas

La mayoría de los estudios correlacionales que analizaron las relaciones entre el nivel de dependencia y el de depresión mostraron que esta asociación es real; otros estudios establecieron que también el alcoholismo y el abuso de sustancias se relacionan con la dependencia afectiva. Los pacientes con trastorno por dependencia (TPD) exhiben tasas significativamente más altas de depresión mayor y enfermedad bipolar que los diagnosticados con otros trastornos de la personalidad.

Otros estudios comunicaron una prevalencia elevada de TPD en pacientes con trastornos de alimentación como bulimia y anorexia. Como la relación entre la depresión y la dependencia está bien establecida, algunos estudios empíricos sugirieron la asociación entre ésta y el suicidio.

En este estudio, el objetivo fue analizar la relación entre la dependencia y las tendencias suicidas en los trastornos por adicción (TAS).

### Materiales y métodos

Los datos fueron tomados de pacientes que participaron en un gran estudio de colaboración multicéntrico sobre comportamientos adictivos realizado en varias instituciones de Suiza y Francia. Los criterios de inclusión estaban constituidos por los siguientes diagnósticos DSM-IV: dependencia de alcohol, dependencia de sustancias, trastornos de la alimentación (anorexia y bulimia nerviosas). Los de exclusión fueron trastornos psicóticos, retraso mental y enfermedad orgánica cerebral. Hubo 283 pacientes alcohólicos (150 varones y 68 mujeres), 148 con trastornos por drogas (94 varones y 54 mujeres), 150 pacientes anoréxicas y 95 bulímicas. La edad promedio de los participantes fue 27.1 años.

Los individuos control fueron 683 (406 mujeres, 277 varones), los cuales fueron ajustados individualmente según la edad, sexo y características socioprofesionales de los pacientes.

La evaluación fue idéntica en los grupos controles y clínicos y consistió en un interrogatorio clínico semiestructurado y dos escalas de autoevaluación diseñadas para evaluar la depresión y la dependencia interpersonal.

La entrevista fue llevada a cabo por un psiquiatra o un psicólogo expertos en los campos de trastornos por abuso de sustancias y de

la alimentación. La entrevista evaluó cuatro parámetros, identificación del sujeto, estado clínico, antecedentes terapéuticos y una evaluación diagnóstica estructurada (*Mini International Neuropsychiatric Interview* [MINI]).

Una parte del interrogatorio incluyó dos mediciones del comportamiento suicida: ideación e intentos suicidas. Las escalas de autoevaluación incluyeron la versión abreviada del Inventario de Beck para la Depresión (BDI) y el Inventario de Dependencia Interpersonal (IDI).

### Resultados

Las comorbilidades de los pacientes con depresión fueron las siguientes: 54.3% pacientes anoréxicas; 47.6% bulímicas; 30.3% (varones alcohólicos); 42.1% (mujeres alcohólicas); 21% varones con TAS; 33.5% mujeres con TAS; 6.2% controles varones y 5.3% controles mujeres. Un número elevado de pacientes estaba medicado con psicofármacos: ansiolíticos y antidepresivos, 62% y 55% de las anoréxicas; 35% y 57% de las bulímicas; 66% y 58% de los alcohólicos; 56% y 54% de los individuos con TAS.

Los resultados de regresión logística fueron los siguientes: cuando los pacientes con trastornos por adicción se compararon con los controles y se utilizó la ideación suicida como la variable dependiente, se encontraron seis factores significativos: edad, grupo, TPD, BDI, la subescala del apoyo emocional en otra persona (ER) del IDI y la subescala de autoconfianza social (LSS) del IDI. La ideación suicida mostró una probabilidad de 3.89 si se asociaba con la adicción; de 2.70 con la depresión y de 2.01 con el trastorno por dependencia.

Cuando los pacientes con personalidad adictiva se compararon con los controles y se utilizaron los intentos suicidas como la variable dependiente, los factores significativos fueron edad, grupo, BDI y ER. Había una probabilidad de intentos suicidas de 5.18 si se asociaba la adicción, 1.72 con depresión y 1.34 con dependencia.

Las regresiones logísticas que aplicaron a las anoréxicas un *odds ratio* (OR) fijo de 1, permitieron comparar entre los distintos tipos de adicción: las bulímicas tenían una probabilidad 1.99 veces superior de presentar ideación suicida que las anoréxicas, así como una probabilidad 1.89 veces mayor de presentar un intento de suicidio en comparación a las anoréxicas. Para los casos de TAS este valor fue de 5.74. Los alcohólicos tenían una probabilidad 7.07 veces mayor de presentar ideas suicidas que las anoréxicas. Se encontró un nivel elevado de "suicidalidad" con el de depresión, con OR que oscilaron entre 1.60 y 4.18.

El nivel de dependencia, cuantificado con las subescalas del IDI, se correlacionó significativamente con la ideación o intentos suicidas. En las bulímicas, alcohólicas, TAS y controles varones, los intentos e ideas suicidas mostraron una probabilidad de 2.65 y 9.42 en presencia del TPD.

### Discusión

Los resultados de las regresiones logísticas mostraron que en todos los pacientes con trastorno de la personalidad por adicción, tres factores independientes (adicción, depresión y dependencia) aumentaron el riesgo de suicidio. Estos resultados muestran la utilidad de clasificar la dependencia en los sujetos con riesgo elevado de suicidio.

Este riesgo también difirió en relación con los grupos clínicos. Las pacientes con bulimia presentaron riesgos superiores a las anoréxicas, lo que podría ser explicado en virtud de las características fronterizas de las bulímicas. Los alcohólicos también presentaron un riesgo significativamente más alto que las anoréxicas, resultados en donde podrían haber operado aspectos psicopáticos y fronterizos de los alcohólicos y el hecho de que la muestra de éstos solamente incluyó varones.


El riesgo mayor que presentaron los pacientes con TAS en relación con las anoréxicas podría ser explicado por las mismas causas relacionadas con el grupo anterior. La relación entre la suicidalidad y el TPD parece mayor entre los varones que las mujeres con TAS.

Los resultados observados en las bulímicas y varones con TAS confirmaron la hipótesis de los autores de que los pacientes con bulimia podrían presentar comorbilidades con TPD, depresión y el

trastorno límite de la personalidad, y que los individuos con TAS, impulsivos, con características fronterizas y varones se asociarían con un riesgo elevado de suicidio.

La utilización de un grupo de control no psiquiátrico mostró que las asociaciones entre la dependencia excesiva y la suicidalidad no están únicamente referidas a los trastornos psiquiátricos. El TPD en los varones no psiquiátricos podría estar asociado con un riesgo alto de suicidio. Estos resultados deberán ser confirmados con la implementación de estudios prospectivos.

En conclusión, este trabajo muestra la relación entre personalidad dependiente y conducta suicida. Por otra parte, pone de manifiesto la necesidad de clasificar la dependencia en pacientes con alto riesgo de suicidio, así como los patrones de dependencia conforme los distintos grupos clínicos (trastornos por abuso de sustancias y trastornos de la alimentación), y en varones con diagnóstico de TPD en relación con el suicidio.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06125017.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06125017.htm)

## 9 - Ansiedad y Depresión en el Lugar de Trabajo: Efectos sobre los Individuos y las Empresas (Investigación de Grupos Dirigidos)

Haslam C, Atkinson S, Brown S y Haslam R

Institute of Work, Health and Organisations, University of Nottingham. Health and Safety Ergonomics Unit, Loughborough University, Loughborough, Reino Unido

*Anxiety and Depression in the Workplace: Effects on the Individual and Organisation (A Focus Group Investigation)*

*Journal of Affective Disorders* 88(2):209-215, Oct 2005

*Los efectos colaterales de los fármacos administrados para la ansiedad y la depresión pueden alterar el desempeño laboral y aumentar el riesgo de accidentes.*

La depresión y la ansiedad aumentaron significativamente su prevalencia en los últimos años, así como el uso de fármacos psicotrópicos. Se desconoce hasta qué punto los efectos colaterales de estas drogas (alteraciones de la memoria, atención y coordinación motora) pueden afectar el desempeño de las personas en el ámbito laboral. En este estudio los autores proponen un enfoque cualitativo de recolección de datos relacionados con la ansiedad y la depresión y la utilización de fármacos psicotrópicos.

### Método

Se conformaron 12 grupos para recoger información sobre las experiencias de las personas y se utilizó una variedad de técnicas, como contactos con distintas organizaciones y sindicatos, correo postal y electrónico, llamadas telefónicas, avisos en diarios, publicaciones profesionales y radios. Nueve de los doce grupos fueron conducidos por individuos con experiencia personal en los campos de depresión-ansiedad y que habían sido medicados. Los grupos incluyeron personas relacionadas con la salud, asistencia social, educación, industria, ingeniería, empresas de servicios y comercio. Tres grupos estuvieron conformados por individuos que estaban realizando cursos de manejo de la ansiedad.

Tres grupos centrales estuvieron dirigidos por personal de las áreas de recursos humanos, medicina laboral y de prevención de accidentes. El objetivo fue analizar las políticas de las organizaciones relacionadas con la salud mental.

Otros dos grupos centrales se encargaron de entrevistar a empleados y a los representantes de las empresas. La muestra incluyó 74 individuos de 18 a 60 años y los resultados fueron presentados a un panel de expertos para considerar las consecuencias clínicas.

### Resultados

Los síntomas físicos incluyeron náuseas, cefaleas, mareos, temblores, insomnio y astenia, mientras que los psicológicos fueron mala concentración, alteraciones emocionales graves y falta de motivación. Los individuos que respondieron manifestaron la incapacidad de concentrarse o de tomar decisiones, encontraron dificultoso distinguir entre los síntomas y los efectos colaterales de la medicación y para ambos tópicos comunicaron confusión, mareos, temblores, náuseas, alteraciones del sueño y dificultad para decidir.

Se pensó que el desempeño laboral podía estar afectado tanto por los síntomas como por los medicamentos.

La falta de adhesión al tratamiento farmacológico fue bastante frecuente, casi dos tercios de la muestra, principalmente debido a los efectos colaterales de los fármacos prescritos, la falta de mejoría de los síntomas o porque inicialmente estas drogas los hicieron sentirse peor. Muchos destacaron el hecho de que hubiesen estado más agradecidos a sus médicos si les hubieran provisto más información relacionada con los efectos colaterales de los fármacos. Los trabajadores describieron una variedad de accidentes que atribuyeron a su estado o al fármaco recibido, como lesiones industriales o caídas.

El panel de expertos discutió los riesgos asociados con la automedicación como la ingesta de alcohol, productos naturales y caféina.

Los participantes se sintieron estigmatizados porque la gente no comprendía los estados como la ansiedad y la depresión. También manifestaron la falta de flexibilidad para mantener a las personas con estas patologías en el trabajo. Los representantes de las empresas comentaron que el grado de apoyo ofrecido variaba según cada organización.

Algunos empleados destacaron el hecho que sus gerentes les habían ofrecido modificar el tipo de trabajo, disminuir las horas o reubicarlos. Sin embargo, para la mayoría, las políticas gerenciales constituían factores que exacerbaban su ansiedad y depresión.

Los representantes de las organizaciones mencionaron varios métodos de rehabilitación como regreso gradual al trabajo, horas terapéuticas en períodos de 4 a 6 semanas.

Los participantes sintieron que el personal de medicina laboral debería tener en cuenta las consecuencias de los medicamentos administrados y mencionaron que se debería fomentar una mejor comunicación entre los empleadores y los médicos en relación con el regreso anticipado de los trabajadores enfermos a las labores cotidianas.

El panel de expertos manifestó que las ausencias prolongadas de los puestos de trabajo apartan al enfermo de su red social y exacerbaban su estado.

### Discusión

Es sabido que patologías como la ansiedad y la depresión pueden alterar el desempeño laboral de las personas y aumentar el riesgo de accidentes tanto por la condición *per se* como por los efectos colaterales de los fármacos administrados. Muchos estudios establecieron que incluso los nuevos antidepresivos no están exentos de presentar eventos adversos.


Un hallazgo de este estudio fue que los pacientes no estaban preparados para el hecho de que un medicamento pudiera inicialmente hacerlos sentir peor. Otra conclusión destacable es que las personas (el entorno laboral) manifiestan creencias negativas respecto de la depresión y que los niveles gerenciales tienden a creer más en las ausencias laborales justificadas por causas físicas que mentales.

Sobre la base de los resultados de este estudio, los autores elaboraron una serie de recomendaciones médico-laborales: 1) la salud mental debería ser una parte integral del entrenamiento sanitario y de seguridad; 2) las empresas deberían encarar evaluaciones de riesgo en relación con la salud mental; 3) el mantenimiento de los trabajadores con ansiedad y depresión en sus puestos laborales o la rehabilitación después de un período de ausentismo requiere la coordinación adecuada entre los niveles gerenciales y el personal de medicina laboral y de prevención de accidentes; 4) se debe controlar al paciente durante su



tratamiento y 5) los pacientes deben estar asesorados sobre los posibles efectos colaterales de la medicación.

En conclusión, la ansiedad y la depresión se asocian con una disminución del desempeño laboral y un aumento de la probabilidad de accidentes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06125018.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06125018.htm)

## 10 - Citoquinas y Sueño

Opp M

Departments of Anesthesiology, Molecular and Integrative Physiology, and the Neuroscience Graduate Program, University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.

*[Cytokines and Sleep]*

**Sleep Medicine Reviews** 9(5):355-364, Oct 2005

---

*Las citoquinas son moléculas involucradas en procesos fisiológicos y patológicos y podrían desempeñar diversos papeles en la regulación y modulación del sueño.*

---

Existe una gran cantidad de datos que sugieren que al menos dos citoquinas, la interleuquina-1 beta (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT) podrían considerarse como citoquinas reguladoras del sueño debido a que estudios electrofisiológicos, bioquímicos y genéticos demuestran que tienen efectos específicos sobre el comportamiento en el sueño y la vigilia.

Cuando se aplica IL-1 en concentraciones picomolares a cultivos de neuronas hipotalámicas de ratas se incrementan las concentraciones citoplasmáticas del catión calcio. La mayoría de las neuronas que responden a la IL-1 (el 96%) son gabaérgicas, lo que sugiere que esta citoquina actúa en el hipotálamo y que, mediante las alteraciones que provoca en el calcio celular, altera la neurotransmisión mediada por GABA. Además, en diversas investigaciones se involucró el FNT en el mantenimiento de la homeostasis del calcio. Tomados en conjunto, los hallazgos de estudios realizados en cultivos celulares de neuronas hipotalámicas indican que la IL-1 y el FNT en concentraciones bajas incrementan el flujo de calcio, una característica crucial para la liberación de neurotransmisores.

Una de las características que definen el sueño no REM es la oscilación lenta de las neuronas talamocorticales, las cuales pueden detectarse como ondas corticales lentas, cuya medición se conoce como "actividad de ondas lentas" o "poder delta", y aportan indicios acerca de la intensidad o profundidad del sueño. La aplicación local de FNT en la superficie de la corteza somatosensorial localizada por debajo de la duramadre incrementa este tipo de actividad durante el sueño no REM de las ratas, sin alterar la cantidad de tiempo transcurrido en este estado. Estos aumentos en la actividad se detectan en el hemisferio cerebral homolateral al de la aplicación del FNT. En consecuencia, las desigualdades electroencefalográficas obtenidas con la aplicación de esta citoquina demuestran su acción sobre poblaciones de neuronas corticales e indican que podría contribuir a las manifestaciones locales de las oscilaciones corticales lentas, independientemente de los circuitos hipotalámicos necesarios para alterar el estado del despertar.

Estudios recientes señalan interacciones múltiples entre la IL-1 y el sistema serotoninérgico (regulador de diversos procesos fisiológicos y conductas complejas), las cuales tienen consecuencias funcionales importantes en los estados de sueño y vigilia. Como tal, la IL-1 podría representar un sistema a través del cual la serotonina ejerce su efecto sobre el sueño; sin embargo, las manifestaciones de los efectos completos de esta citoquina requieren la presencia de un sistema serotoninérgico

intacto, debido a que el bloqueo de los receptores o la depleción de serotonina interfieren con el incremento del sueño no REM inducido por ella.

Además de ser el sitio de origen de las vías serotoninérgicas ascendentes principales hacia el cerebro anterior, el núcleo del rafe dorsal contiene receptores para IL-1. La microinyección de esta sustancia en las neuronas de este núcleo en las ratas aumenta el sueño no REM.

Cuando ambas citoquinas se administran en dosis efectivas, incrementan el sueño no REM en ratones, ratas, conejos, gatos y ovejas; los seres humanos que reciben tratamiento con IL-1 se quejan de cansancio y somnolencia. Los aumentos producidos en esta etapa específica del sueño son independientes de la vía de administración, sea esta última central o periférica.

Al tomarse en conjunto, los datos aportados por numerosos estudios indican que la activación de los sistemas relacionados con IL-1 y con FNT incrementa el sueño no REM, mientras que la inhibición de estos sistemas disminuye el tiempo espontáneo de este tipo de sueño.

### Citoquinas moduladoras del sueño

Aunque la mayoría de los inmunomoduladores estudiados en los últimos 20 años son las citoquinas, en este aspecto también se investigaron algunas quimiocinas y factores de crecimiento. La lista de estos inmunomoduladores es extensa e incluye, entre otros, el FNT beta, IL-1alfa, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-18, interferón alfa, beta y gamma, y la proteína inflamatoria de los macrófagos (en la actualidad conocida como CCL4).

A excepción de la IL-6 y de los interferones, las citoquinas y quimiocinas mencionadas no fueron objeto de estudios sistemáticos ni amplios, ni se realizaron intentos por antagonizar los sistemas a los que pertenecen. La mayoría de estas citoquinas y quimiocinas, al ser inyectadas en animales de laboratorio, incrementan el sueño no REM, efecto que no se observa con IL-4, IL-10 e IL-13, las cuales lo reducen. En este sentido, la IL-4 y la IL-10 presentan un interés particular, ya que ambas suprimen la síntesis de IL-1 y de FNT.

Trabajos recientes realizados en seres humanos sugieren que la IL-6 podría estar involucrada en las alteraciones del sueño asociadas con algunas enfermedades. Esta interleuquina presenta valores pico durante el sueño y valores bajos durante la vigilia. La privación del sueño en voluntarios humanos provocó el incremento de sus concentraciones plasmáticas, y su inyección por vía subcutánea aumentó el sueño de ondas lentas y redujo el sueño REM. Cuando se administró etanercept, un antagonista para el receptor del FNT alfa, a seres humanos, provocó la disminución de las cifras plasmáticas de esta interleuquina y un descenso en la somnolencia diurna en pacientes con apnea del sueño. Además, otras patologías caracterizadas por excesiva somnolencia diurna como la narcolepsia y el insomnio crónico, están asociadas con valores incrementados de IL-6.

Tales observaciones provenientes de estudios en seres humanos sugirieron que esta interleuquina podría desempeñar un papel como modulador del comportamiento sueño-vigilia. Sin embargo, en el primer estudio que evaluó el impacto de esta sustancia (en el cual se empleó IL-6 recombinante humana), no se observó que alterase ninguno de los aspectos del ciclo sueño-vigilia de los conejos, aunque queda abierta la posibilidad de que la unión a los receptores de la molécula sea diferente entre las especies, lo que podría explicar la falta de eficacia hallada. Esta falta de especificidad de especies quedó subsanada cuando la IL-6 recombinante de rata se introdujo en el mercado. Cuando se la administró en el comienzo del período de oscuridad, provocó fiebre y alteró el sueño no REM en forma dependiente de la dosis. Las dosis que resultan efectivas inducen cambios bifásicos en este tipo de sueño, ya que se observó un incremento inicial en el tiempo transcurrido en este sueño, el cual es seguido de la supresión del mismo sueño. A diferencia de lo observado con IL-1 y con FNT, no suprime el sueño REM.

Los intentos por antagonizar el sistema de la IL-6 en ratas mediante el empleo de anticuerpos anti-IL-6 monoclonales o policlonales fracasaron. Estos hallazgos sugieren que esta interleuquina podría modular el comportamiento de sueño y

vigilia en circunstancias en las cuales dicha proteína se halla elevada, pero podría no desempeñar papel alguno en la regulación o modulación del ciclo sueño y vigilia en animales normales, ya que el antagonismo de este sistema no provocó alteraciones en el sueño.


Los ratones deficientes en IL-6 (*knockout*) presentan ritmos normales de control de la temperatura y de sueño REM y no REM, y no son diferentes de los ratones control con respecto a la cantidad de tiempo transcurrido en sueño no REM. Sin embargo, estos ratones *knockout* pasan más tiempo en sueño REM que los controles, tanto durante los períodos de luz como de oscuridad, y presentan temperatura ligeramente elevada durante los períodos luminosos. Tanto los animales *knockout* como los controles responden a 6 horas de privación del sueño con un incremento en el sueño REM y no REM.

La privación de 6 horas de sueño representa un desafío homeostático leve, por lo cual no se requiere la integridad del sistema de la IL-6 para montar una respuesta apropiada. Por el contrario, esta interleuquina es necesaria para obtener una respuesta inmunológica apropiada a la inyección intraperitoneal del lipopolisacárido bacteriano; mientras que los ratones control responden a la administración de este lipopolisacárido con fiebre, aumento del sueño no REM y supresión del sueño REM, los ratones deficientes en IL-6 responden con hipotermia profunda y con un incremento menor del 50% en el sueño no REM en comparación con los animales control (cuando se lo administra al comienzo del período de oscuridad).

Al ser tomados en forma global, los datos provenientes de estudios realizados en seres humanos sanos y voluntarios, de personas que padecen trastornos del sueño caracterizados por somnolencia diurna excesiva, y de los modelos de laboratorio con animales, sugieren que la IL-6 podría modular el comportamiento del sueño y de la vigilia cuando los valores de esta citoquina se hallan elevados, aunque se requieren estudios adicionales para determinar el grado de contribución al ciclo sueño-vigilia durante otras situaciones, como los procesos infecciosos.

### Significado funcional

Los datos hasta aquí presentados, comenta el autor, indican que las citoquinas pueden tanto regular como modular el comportamiento sueño-vigilia en ausencia de estímulos inmunológicos. Los sistemas de la IL-1, IL-6, FNT e interferones se incrementan en forma considerable como respuesta a la estimulación inmune, ya que todas ellas se hallan alteradas en presencia de dicha estimulación. Estas alteraciones cambian, de manera dinámica, los perfiles de diversos sistemas, como el de los neurotransmisores, péptidos y hormonas con los cuales interactúan los inmunomoduladores mencionados. Aunque existen datos empíricos insuficientes, es probable que las citoquinas sean los mediadores principales de la alteración del sueño durante las enfermedades, como las asociadas con las infecciones. Si bien no se conoce con claridad si el incremento del sueño facilita, o si su falta deteriora la recuperación de la infección, existen indicios que sugieren que las alteraciones del sueño durante los procesos infecciosos son determinantes importantes de la evolución y de los resultados clínicos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat047/06125019.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat047/06125019.htm)

## 11 - Discernimiento y Alexitimia en Pacientes Adultos Ambulatorios con Trastorno Obsesivo-Compulsivo

De Berardis D, Campanella D, Gambi F y colaboradores

Department of Oncology and Neurosciences, Institute of Psychiatry, University "G. D'Annunzio" of Chieti Palazzina, Chieti, Italia

[*Insight and Alexithymia in Adult Outpatients with Obsessive-Compulsive Disorder*]

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience  
255(5):350-358, Oct 2005

*Existe correlación entre el discernimiento escaso o ausente y la alexitimia elevada en pacientes adultos y ambulatorios con trastorno obsesivo-compulsivo.*

Una de las cuestiones centrales en el debate acerca del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es el discernimiento (*insight*). Si se considera este último como un concepto multidimensional, comprende procesos motivacionales, perceptivos y cognitivos, y puede dividirse en dos componentes: la conciencia de enfermedad y la atribución de los síntomas. La clasificación según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) reconoce la presencia de un subtipo de TOC conocido como "TOC con *insight* escaso", para los pacientes que no reconocen que las obsesiones o compulsiones que presentan son excesivas o irracionales durante la mayor parte del tiempo del episodio actual. Este discernimiento escaso parece estar asociado con una edad de inicio más temprana, con mayor duración y gravedad de la patología, con más cantidad de síntomas obsesivo-compulsivos y con un índice más elevado de trastornos comórbidos, en particular con depresión mayor.


La alexitimia se caracteriza por la dificultad para el reconocimiento y la verbalización de los sentimientos, escasez de fantasías, discurso cerrado y pensamientos estrechamente vinculados a eventos o sucesos externos. Estas características han sido atribuidas a un deterioro en la capacidad para elevar las emociones desde un nivel de experiencia sensorial y motora hasta un nivel representacional, en donde pueden ser utilizadas como señales de respuesta a fenómenos internos o externos y que pueden estar moduladas por mecanismos psicológicos.

Debido a que la relación entre el discernimiento y la alexitimia en el TOC no fueron investigadas con anterioridad, los autores de este trabajo se propusieron esclarecer las características y las interrelaciones de estos dos constructos psicopatológicos en una muestra de personas adultas en tratamiento ambulatorio debido a TOC.

### Materiales y métodos

Se incluyeron 112 pacientes ambulatorios adultos con diagnóstico de TOC según el DSM-IV y con un puntaje total en la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) de al menos 16 dentro de los primeros diez ítem evaluados; estos ítem estiman la gravedad del TOC. Dicha escala analiza la gravedad de las obsesiones y compulsiones, independientemente del número y tipo de las presentes. Se considera que el ítem número 11 es una medición del nivel de discernimiento, ya que se atribuye que los valores iguales o mayores de 3 marcan el límite entre conciencia de enfermedad y falta de conciencia. Como instrumento adicional se empleó el puntaje total del *Maudsley Hospital Obsessive Compulsive Inventory* (MOCI), el cual consta de 30 ítem con respuestas de tipo verdadero o falso y que valora la presencia de rituales manifiestos y de sus obsesiones relacionadas.

La Escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20) es la medición utilizada más ampliamente para evaluar esta característica. Consta de 20 ítem, y sus puntajes varían entre 20 y 100. Un puntaje de 61 o más es indicativo de alexitimia. Esta escala presenta una estructura de tres factores; el primero evalúa la capacidad para la identificación de sentimientos, el segundo refleja la incapacidad para la comunicación de dichos sentimientos a otras personas, y el tercero analiza el pensamiento orientado hacia el exterior. Este

 Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

último puede describirse como un rasgo de la personalidad que permanece estable y que no cambia fácilmente con el estado de ánimo.

La escala *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), compuesta por diez ítem, se utilizó para estimar los síntomas depresivos en pacientes con TOC. Cada uno de ellos se evalúa en una escala de 0 a 6, lo que depende de la gravedad de cada uno de los ítem que la forman.

## Resultados

Ciento siete pacientes (95.5%) presentaron diagnósticos comórbidos, de los cuales la depresión mayor unipolar y el trastorno bipolar de tipo II fueron los más frecuentes (39.3% y 20.5%, respectivamente).

Al considerar el *insight* como una variable categórica, la comparación de los puntajes totales de la escala TAS-20 indicó que aquellas personas con discernimiento escaso o ausente eran más alexitímicas que quienes presentaban un *insight* bueno, moderado o excelente ( $p < 0.001$ ). Al tomar el valor empírico de 61 o más en esta escala, el 35.7% (40 pacientes) fueron positivos para un alto grado de alexitimia. De éstos, el 70% presentó un discernimiento escaso o ausente.

Los puntajes de la Y-BOCS y de sus subescalas, así como los de MOCI y MADRS también fueron más elevados en quienes presentaban un *insight* escaso o nulo, en comparación con aquellos con discernimiento bueno, moderado o excelente.

Al tomar en cuenta el *insight* como dimensión general, se detectaron relaciones positivas y significativas entre el ítem número 11 de la Y-BOCS y los puntajes de obsesión, compulsión y total (todos con valores de  $p < 0.001$ ). Este ítem también presentó una correlación positiva con los valores obtenidos en las escalas MADRS y MOCI.

Los resultados del análisis por regresión lineal escalonada indicaron que la escala MADRS y el factor 3 de la TAS-20 se asociaron de manera significativa con la presencia de discernimiento más bajo ( $p < 0.001$  para ambos). Los 79 pacientes con un buen nivel de *insight* (bueno, moderado o excelente) recibieron tratamiento con fluoxamina, clomipramina, paroxetina, sertralina y citalopram, en orden decreciente. En 20 de los casos se realizó terapia cognitiva de comportamiento (TCC) junto con el tratamiento farmacológico.

Los 33 pacientes con un valor bajo de discernimiento (es decir, escaso o ausente) recibieron terapia farmacológica con fluoxamina, clomipramina y paroxetina, en orden decreciente. En estos casos, la TCC se realizó en casi el 76% de los casos.

## Discusión

Los autores comentan que, hasta la fecha de publicación de este estudio, éste es el primero que investiga la posible correlación entre la alexitimia y el discernimiento, de acuerdo con lo evaluado por el ítem número 11 de la escala Y-BOCS en un grupo de pacientes en tratamiento ambulatorio por TOC.


Los resultados hallados a través de la aplicación de las diferentes escalas empleadas demostraron la presencia de síntomas más graves en aquellos casos con discernimiento escaso o ausente, y la existencia de relaciones entre niveles bajos o ausentes de *insight* con valores elevados de alexitimia en este grupo de pacientes con TOC. La gravedad de este trastorno psiquiátrico fue, también, mayor en los pacientes con un grado de discernimiento escaso o ausente que en quienes el discernimiento fue bueno o moderado. Además, agregan los investigadores, el TOC más grave se asocia con una relativa menor conciencia de enfermedad.

Destacan, a su vez, que el pensamiento orientado hacia el exterior aparentó ser la variable con mayor relevancia del estudio y que resultó predictor de un *insight* bajo en el análisis por regresión logística múltiple, y consideran que éste es uno de los principales hallazgos de esta investigación.

Debido a la relación positiva hallada entre el ítem número 11 de la escala Y-BOCS y los puntajes de obsesión, compulsión y totales de la misma escala, se señala que estos hallazgos son congruentes con la hipótesis de que el criticismo de los pacientes que padecen

TOC hacia sus obsesiones y compulsiones está distribuido a lo largo de una secuencia continua que va desde la conciencia completa de su anormalidad hasta la falta completa de discernimiento.

Si bien este estudio presenta limitaciones, como la ausencia de datos de seguimiento, los investigadores comentan que en la actualidad están evaluando trabajos para analizar el curso de la alexitimia y del discernimiento a largo plazo y de su valor predictivo para la evolución del TOC.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/dat047/06125026.htm](http://www.sicsalud.com/dato/dat047/06125026.htm)

## 12 - Diagnóstico por Imágenes Funcionales de la Relación entre Episodios Psicóticos Recurrentes y Evolución Neurodegenerativa en la Esquizofrenia

Jeong B, Kwon J, Kim S y colaboradores

Department of Neuropsychiatry, Eulji University School of Medicine, Daejeon; Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital; Seúl, Corea del Sur

[Functional Imaging Evidence of the Relationship between Recurrent Psychotic Episodes and Neurodegenerative Course in Schizophrenia]

Psychiatry Research-Neuroimaging 139(3):219-228, Ago 2005

---

*Los episodios psicóticos recurrentes se relacionaron con la evolución neurodegenerativa en algunas regiones cerebrales disfuncionales en la esquizofrenia.*

---

La esquizofrenia presenta generalmente un curso clínico caracterizado por un deterioro gradual del funcionamiento. Hay pruebas acerca de que la esquizofrenia se debe a un proceso neurodegenerativo limitado. Luego del primer episodio, los pacientes con esquizofrenia experimentan una disminución sustancial de las funciones cognitivas en comparación con los niveles previos a la enfermedad.

Diversos estudios volumétricos realizados con resonancia magnética nuclear (RMN) demostraron cambios estructurales progresivos en las personas con esquizofrenia, que pueden producirse aun en el primer episodio. Todavía no fue posible identificar los factores involucrados en el proceso degenerativo de la esquizofrenia, especialmente en estadios tempranos. Se postuló que la neurodegeneración puede estar mediada por el estrés oxidativo o una forma de sensibilización neuroquímica patológica en la cual el aumento en los cambios neurobiológicos y conductuales o la neurotoxicidad es consecuencia de la exposición repetida a factores neuroquímicos estresantes.

Los estudios funcionales por neuroimágenes constituyen un método sensible para la detección de los procesos neurodegenerativos involucrados en la esquizofrenia, especialmente en etapas iniciales. La utilización de métodos neurofisiológicos como el potencial relacionado con el evento (ERP) aportan información limitada acerca de la localización de la enfermedad; mientras que los estudios volumétricos con RMN pueden ser menos sensibles que las neuroimágenes funcionales para los estadios tempranos de la esquizofrenia.

Los autores postularon que el proceso neurodegenerativo en la esquizofrenia está influido por el número de agresiones neurotóxicas, tanto en los episodios psicóticos tratados como no tratados, más que por la duración de la enfermedad. A fin de examinar la hipótesis planteada obtuvieron imágenes por RMN funcional (RMNf) durante la prueba de Stroop modificada para evaluar el rendimiento cognitivo de los pacientes y analizaron la relación entre la actividad relacionada con la tarea y la duración de la enfermedad o el número de episodios de agresiones neurotóxicas.

## Métodos

El grupo de estudio estuvo compuesto por 10 pacientes (3 hombres y 7 mujeres) con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4a Edición (DSM-IV). Los promedios de edad, de duración de la enfermedad, de edad al comienzo de la patología y del número de episodios psicóticos de los participantes fueron de 29.2 años (16-44), 4.3 años, 25.6 años y 2.6 episodios, respectivamente. Se seleccionaron para el estudio los pacientes ambulatorios, clínicamente estables durante los últimos 2 meses y en tratamiento con dosis estables de agentes antipsicóticos atípicos. Al momento de la realización de la RMNf, 7 participantes estaban en terapia con olanzapina y los restantes con risperidona. La media del puntaje de síntomas fue de 58.4 en la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS). Se utilizó como grupo control a 10 voluntarios sanos sin antecedentes de enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos o abuso de alcohol o de sustancias. Ambos grupos no difirieron en cuanto al nivel educativo. Todos los individuos eran diestros, tenían una visión normal o corregida y eran coreanos nativos.

En este estudio se eligió la prueba de Stroop ya que se demostró que no es influida por el tratamiento antipsicótico. Durante la prueba de Stroop modificada, los participantes debían responder mediante la presión de un botón, si el color de la palabra concordaba con el color del dibujo de una remera presentado 4 segundos antes. Si ambos colores coincidían, las personas debían presionar el botón izquierdo, en caso contrario, el derecho. El intervalo de 4 segundos fue determinado sobre la base de la carga de la memoria reciente. Durante los 5 minutos de duración de la evaluación, se presentaron 30 pruebas, 15 de facilitación (el color de la palabra fue concordante con el significado de la palabra) y 15 de interferencia (falta de concordancia entre el color y el significado de la palabra). Se obtuvieron 24 cortes de imágenes anatómicas transaxiales ponderadas en T1. Además, se efectuaron 120 imágenes cerebrales durante la realización de la prueba de Stroop modificada con una secuencia de imágenes ecoplanares ponderadas en T2.

En cuanto a la metodología estadística, el tiempo y la exactitud de respuesta a la prueba de Stroop modificada durante la RMNf se evaluaron mediante el análisis de covarianza (ANCOVA) de dos colas. Los datos de las imágenes se investigaron vóxel por vóxel para el análisis de grupo y el análisis intergrupar según el modelo de efectos aleatorizados con el mapeo paramétrico estadístico (SPM 99b). Se calcularon los cambios en porcentaje de la actividad regional. El análisis de correlación con la edad como covariable identificó las regiones cerebrales cuyos cambios en las señales en la RMNf durante la prueba de Stroop modificada se relacionaron significativamente con las variables clínicas en la esquizofrenia.

## Resultados

El análisis del rendimiento en la prueba de Stroop modificada demostró un efecto significativo de grupo; se encontró menor exactitud en los pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles. En los pacientes esquizofrénicos, en comparación con los controles, la corteza anterior del cuerpo calloso [ACC, área de Brodmann (AB) 32], la corteza paracingulada izquierda (AB 32) y la circunvolución temporal superior derecha e izquierda (STG) no mostraron cambios significativos en las señales durante la prueba de Stroop modificada. La circunvolución frontal inferior derecha (IFG, AB 47), la circunvolución precentral frontal derecha y el antemuro (*claustrum*) izquierdo presentaron cambios significativos en las señales durante la prueba de Stroop modificada sólo en el grupo de esquizofrenia.

La señal en la RMNf en la región paracingulada izquierda (AB 32) aumentó significativamente en el grupo control, pero no mostró cambios significativos en los pacientes con esquizofrenia. El análisis de correlación con la edad o la duración de la enfermedad como covariables demostró la existencia de una correlación negativa significativa entre la media del valor de

cambio de las señales en la RMNf y el número de episodios psicóticos en la circunvolución frontal inferior derecha ( $p < 0.05$ ) y la circunvolución precentral frontal derecha ( $p < 0.005$ ). El análisis de correlación controlado por edad mostró que el número de episodios psicóticos, pero no la duración de la enfermedad, se correlacionó negativamente con los cambios en las señales en la RMNf en la corteza paracingulada izquierda ( $p < 0.001$ ).

## Discusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio indican que los episodios psicóticos recurrentes pueden determinar la evolución neurodegenerativa en la esquizofrenia, no sólo en las regiones disfuncionales, como la corteza paracingulada izquierda, sino también en las regiones que muestran actividad compensatoria, como la circunvolución frontal inferior derecha y la circunvolución precentral frontal derecha. Los hallazgos de una disfunción en la región paracingulada izquierda se basan en las imágenes estructurales de la ausencia de asimetrías normales en esta región y pueden reflejar una desconexión entre la corteza anterior del cuerpo calloso y otras regiones prefrontales o alteraciones leves en el circuito intrínseco de la corteza anterior del cuerpo calloso. La correlación negativa entre la disfunción de la corteza paracingulada izquierda y los episodios psicóticos recurrentes puede sugerir un proceso neurodegenerativo más que del neurodesarrollo en la patogenia de la esquizofrenia.

Este ensayo demostró que la circunvolución frontal inferior derecha y la circunvolución precentral frontal derecha tuvieron activación significativa en pacientes esquizofrénicos, pero no en el grupo de controles normales, y los cambios en las señales en la RMNf en estas regiones se correlacionaron negativamente con el número de episodios psicóticos. La hipofrontalidad izquierda en la esquizofrenia es un hallazgo frecuente. Por ende, los resultados obtenidos sugieren que la corteza prefrontal derecha, específicamente la circunvolución frontal inferior derecha compensó a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en la esquizofrenia. Además, esta función compensadora puede ser afectada negativamente luego de los episodios psicóticos recurrentes.

Los hallazgos de que el número de episodios psicóticos, pero no la duración de la enfermedad, se correlacionaron negativamente con los cambios en las señales en la RMNf en la región paracingulada izquierda en la esquizofrenia sugieren la existencia de un proceso neurodegenerativo relacionado con el número de episodios psicóticos en esta enfermedad. Se postuló que el exceso fásico en la liberación de dopamina durante la exacerbación de los episodios psicóticos recurrentes puede aumentar la liberación de glutamato y a su vez producir daño neuronal o células excitotóxicas o pérdida de dendritas por medio del receptor NMDA que media el ingreso de calcio dentro de las células.

Como limitaciones de su estudio señalan la presencia de un trastorno heterogéneo, la falta de un número adecuado de grupos controles y que variables como el coeficiente intelectual no estuvieran apareadas entre los pacientes con esquizofrenia y las personas sanas. Tampoco pudo probarse en forma concluyente si las diferencias en la activación de las regiones entre los pacientes y los controles reflejan los efectos del tratamiento con los agentes antipsicóticos atípicos. Es necesaria la realización de ensayos longitudinales para comparar los cambios en las señales en la RMNf entre los pacientes que nunca recibieron tratamientos y aquellos en terapia con dosis estables de medicación antipsicótica atípica.

En conclusión, este estudio demostró que en la esquizofrenia hubo una disfunción en la corteza paracingulada izquierda, la corteza anterior del cuerpo calloso, la circunvolución temporal superior derecha e izquierda (STG) y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. En el curso temprano de la esquizofrenia la disfunción de regiones cerebrales como la región paracingulada izquierda pueden mostrar un proceso neurodegenerativo luego de los episodios psicóticos recurrentes.