

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 - Causas Infrecuentes de Demencia Cerebrovascular

Starkstein S, Jorge R, Capizzano A

School of Psychiatry and Clinical Neurosciences, University of Western Australia, and Fremantle Hospital, Fremantle, Australia; Department of Psychiatry, University of Iowa, Iowa, EE.UU. MRI Unit, Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina

[Uncommon Causes of Cerebrovascular Dementia]

International Psychogeriatrics 17(Supl. 1):51-64, 2005

La enfermedad de Binswanger, la hemorragia subaracnoidea y los hematomas subdurales son algunas causas raras de demencia vascular.

El interés por conocer diferentes aspectos de la demencia vascular es creciente. Se propusieron varios grupos de criterios diagnósticos y cada vez se comprende mejor la participación de la enfermedad cardiovascular en la evolución de las demencias neurodegenerativas. En este artículo se comentan aspectos particulares de la enfermedad de Binswanger (EB), de la hemorragia subaracnoidea y de los hematomas subdurales.

Enfermedad de Binswanger

Se caracteriza por episodios súbitos de afasia, hemiparesia, hemianopsia y hemianestesia en combinación con declinación cognitiva progresiva y atrofia marcada de la sustancia blanca parietal y occipital. Histológicamente se observa aterosclerosis grave de grandes vasos en la sustancia blanca profunda y atrofia importante de dicha sustancia, aunque con preservación de los haces cortos de asociación. También hay pequeños focos de degeneración secundaria en puente, ganglios basales, tálamo y cápsula interna. Originariamente se consideró que la EB es un subtipo de aterosclerosis cerebral que afecta las arterias que irrigan la sustancia blanca central y los ganglios basales, en combinación con múltiples infartos pequeños y desmielinización de tractos largos. Sin embargo, la entidad no se comprendió por completo hasta que se identificó la asociación con la presencia de menor densidad en sustancia blanca (leucoaraiosis [LA]) en la tomografía computarizada (TC) y con zonas de mayor intensidad en sustancia blanca en la resonancia magnética nuclear (RMN).

Aumento de la intensidad de la sustancia blanca

La LA es la disminución de la densidad en la TC y el aumento de la intensidad de la sustancia blanca (AISB) en imágenes T2 en la RMN. La edad avanzada, la hipertensión y la hiperhomocisteinemia son algunos de los factores de riesgo asociados con LA; recientemente también se encontró una fuerte asociación hereditaria.

La AISB profunda y subcortical se asocia con daño por isquemia con alteraciones de la mielina; vasos con cambios hialinos y fibrinosos, gliosis, formación de cavidades y espacios perivasculares dilatados. En la enfermedad de Alzheimer (EA), la AISB se acompaña de rarefacción de la sustancia blanca profunda con pérdida parcial de mielina y axones. Se considera que los cambios son consecuencia de la aterosclerosis no amiloide relacionada con hipoperfusión o hipoxia. El AISB es un hallazgo que se observa en sujetos sanos seniles y en enfermos

con demencia, pero su participación en el deterioro cognitivo todavía no se conoce con exactitud. Algunos estudios encontraron una correlación sustancial entre el mayor volumen de AISB y el deterioro cognitivo en pacientes con demencia; otras investigaciones comprobaron mayor frecuencia de AISB periventricular en pacientes con EA en comparación con controles sanos; varios trabajos hallaron dicha asociación en sujetos con EA de inicio en edades tardías. No obstante, otros grupos no encontraron ninguna diferencia sustancial en la magnitud del AISB entre pacientes con EA y sujetos sanos.

En controles con AISB se observó alteración de las funciones del lóbulo frontal. Por su parte, al utilizar cuantificación semiautomática del daño, se constató una correlación significativa entre mayor volumen de AISB y los puntajes de memoria verbal anterógrada. Asimismo, el AISB periventricular (aunque no así el subcortical) se asociaría con menor velocidad psicomotora. Es de esperar que algunas técnicas más nuevas de RMN permitan comprender mejor las bases neuropsicológicas del AISB. Metabólicamente, hay pérdida importante del marcador neuronal N-acetilaspártato (NAA) en las regiones con AISB.

Sin embargo, todavía no se han dilucidado por completo los mecanismos por los cuales el AISB produce deficiencia cognitiva. En pacientes con EA se comprobó una asociación importante entre la gravedad del AISB periventricular, las placas seniles y las fibrillas neurofibrilares. Se postuló que el daño cortical se asocia con degeneración axónica y de la mielina, fenómenos que inducen aumento del contenido de agua en la sustancia blanca periventricular. Sin embargo, los cambios patológicos de la sustancia blanca en la EA no se asocian topográficamente con la distribución de la patología cortical. También cabe la posibilidad de que el AISB interrumpa el trayecto de axones desde neuronas corticales y produzca pérdida de células a dicho nivel por degeneración retrógrada. En estos enfermos, la interrupción en la conexión entre las regiones cerebrales corticales y subcorticales sería responsable del deterioro cognitivo. En estudios más recientes, el AISB es el trastorno que más se asocia con atrofia cortical. La gravedad de la demencia en sujetos con infartos exclusivamente subcorticales se asocia más fuertemente con el descenso del metabolismo cortical que con la magnitud del daño tisular. Asimismo, se observó una correlación negativa entre el volumen de AISB y la concentración de NAA en corteza frontal.

Clínica y dificultades diagnósticas de la EB (modelo etiopatogénico)

Clínicamente se observan diversas manifestaciones cognitivas, de comportamiento y motoras. Por lo general comienza entre los 55 y 75 años y presenta un índice variable de progresión, con episodios de accidente cerebrovascular agudo o subagudo. La evolución suele ser gradual en un período de 5 a 10 años.

Los síntomas agudos consisten en deficiencias motoras y sensitivas con signos piramidales, seudobulbares y cerebelosos. Las manifestaciones subagudas incluyen cambios del estado de ánimo y de comportamiento, entre ellos, apatía, abulia, labilidad emocional, irritabilidad y depresión. La forma insidiosa comienza habitualmente con parkinsonismo rígido, incontinencia urinaria y convulsiones. En la RMN, los hallazgos más característicos son el AISB periventricular y central, múltiples lesiones lacunares y agrandamiento ventricular (tercero y lateral). Las áreas difusas de desmielinización con respeto de las fibras subcorticales U; la aterosclerosis y los infartos pequeños subcorticales se consideran hallazgos neuropatológicos típicos.

Asimismo, los infartos incompletos de la sustancia blanca, la gliosis de astrocitos, la pérdida de oligodendrocitos y la espongiosis



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

son alteraciones aparentemente características de la patología.

Diversos investigadores propusieron distintos grupos de criterios diagnósticos de la EB. Por ejemplo, Román y col. consideran criterios estándar de la demencia vascular isquémica subcortical (DVISC) –que incluye la EB, entre otras enfermedades– el síndrome cognitivo (trastornos de la memoria, deterioro funcional y enfermedad cerebrovascular), la enfermedad cerebrovascular en los estudios de imágenes y los antecedentes de signos neurológicos compatibles con enfermedad cerebrovascular subcortical. Los criterios de exclusión abarcan las hemorragias cerebrales, los infartos corticales y cortico-subcorticales, el hidrocefalo con presión normal y las patologías específicas de la sustancia blanca (esclerosis múltiple).

El diagnóstico de la enfermedad es complejo por la falta de criterios específicos y validados, porque los hallazgos radiológicos son inespecíficos y porque la neuropatología tampoco es específica. Se sugirió que el diagnóstico de la enfermedad debería basarse en las características de los estudios por imágenes, fundamentalmente las lesiones amplias de la sustancia blanca y los múltiples infartos lacunares que serían elementos esenciales de la DVISC-BD. Sin embargo, no existen criterios radiológicos precisos para separar las modificaciones que tienen lugar en la sustancia blanca de sujetos sanos de las alteraciones que se observan como consecuencia de isquemia cerebral. De hecho, el AISB puede asociarse con histología normal o con numerosas anomalías histopatológicas. Aun así, varios grupos consideran que la extensión y la localización del AISB podría ser un elemento de utilidad para distinguir daño subcortical isquémico del no isquémico. Por ahora, sin embargo, los datos no son concluyentes. Por su parte, los infartos lacunares se encuentran en alrededor del 25% de los individuos de más de 65 años sin antecedente de accidente cerebrovascular y en aproximadamente el 95% de aquellos de más de 65 años con AISB. Otro elemento a considerar es que los hallazgos radiológicos de la DVISC y de la declinación cognitiva concomitante, los cambios difusos de la sustancia blanca y las alteraciones lacunares pueden no estar directamente relacionados con la gravedad del daño cognitivo. Un grupo demostró que la alteración cognitiva en pacientes con DVISC se asocia considerablemente con atrofia del hipocampo y de la sustancia gris cortical aunque poco con los cambios en la sustancia blanca o con el volumen y localización de los infartos lacunares.

En conclusión, la EB sigue siendo una entidad difícil de comprender; inicialmente se la consideró un tipo de demencia distinta de la que se observa en enfermos con neurosífilis y cuya característica principal es la atrofia de la sustancia blanca. Por el momento, el modelo etiopatogénico de la EB incluye la demencia frontosubcortical; no obstante, cabe destacar que los cambios neuropatológicos que se observan en pacientes con EB también se presentan en otras demencias degenerativas.

Hemorragia subaracnoidea

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una enfermedad neurológica con un índice de mortalidad a los 30 días de alrededor del 30%. En los pacientes que se recuperan es común que surjan déficit cognitivos y trastornos del comportamiento. Los síntomas más frecuentes incluyen disminución de la velocidad en el procesamiento de la información; dificultades en la atención, problemas con la memoria, irritabilidad y síntomas depresivos, todos los cuales afectan considerablemente el rendimiento social del enfermo. Se considera que alrededor del 50% de los pacientes con HSA que trabajaban normalmente antes de la enfermedad no pueden volver a hacerlo en el transcurso del año que sigue al episodio, al menos con igual intensidad. Las alteraciones neuropsiquiátricas son muy variables en frecuencia y no se ha visto una asociación clara entre la magnitud y la localización del daño cerebral y la deficiencia neuropsicológica. El porcentaje de enfermos con hallazgos neuropsicológicos anormales en la TC por emisión de

positrones (SPECT) oscila entre 10% y 50%. La menor perfusión cerebral por edema y las lesiones isquémicas del hemisferio izquierdo parecen ser algunos de los factores de riesgo más importantes asociados con la disfunción cognitiva. Los enfermos con HSA por ruptura de un aneurisma de la arteria cerebral anterior tienen una elevada probabilidad de presentar deficiencias de la función ejecutiva, de la memoria y de la atención.

Los escasos estudios realizados para conocer la evolución a largo plazo mostraron, en general, una frecuencia alta de problemas cognitivos y del comportamiento cuya consecuencia es la falta de adaptación psicosocial y una mala calidad de vida. La gravedad de estas anomalías parece depender de la del episodio agudo.

Hematomas subdurales

Los hematomas subdurales (HSD) crónicos habitualmente tienen un inicio insidioso con síntomas cognitivos y de comportamiento. Los HSD se incluyen entre los diagnósticos diferenciales más importantes de la demencia: en estos pacientes es fundamental realizar estudios por imágenes. En un trabajo en 100 pacientes ancianos con HSD crónico se observaron modificaciones cognitivas y de comportamiento en el 50% de los casos y deficiencia neurológica focal progresiva en el 40%. En conclusión, los HSD son una causa infrecuente de daño neurológico progresivo. Los cambios cognitivos en asociación con deficiencia neurológica o con cefaleas recurrentes son alteraciones que deben hacer pensar en la presencia de una lesión focal. Asimismo, un porcentaje sustancial de enfermos tiene riesgo elevado de presentar déficit cognitivo luego de la remoción quirúrgica de la lesión.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat047/06327003.htm

4 - Trastorno Esquizoide de la Personalidad de Comienzo en la Infancia: Estudio de Seguimiento y Comparación con la Esquizofrenia de Inicio en la Infancia

Rosenbaum Asarnow J

UCLA Neuropsychiatric Institute, Los Angeles, EE.UU.

[Childhood-Onset Schizotypal Disorder: A Follow-Up Study and Comparison with Childhood-Onset Schizophrenia]

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology
15(3):395-402, Jun 2005

Hay continuidad de los trastornos del espectro de la esquizofrenia entre la infancia y la adolescencia.

En este artículo se presentan los resultados de un estudio de seguimiento de la Universidad de California (UCLA) acerca de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Se evaluaron los datos del curso clínico del trastorno esquizoide de la personalidad de comienzo en la infancia y se compararon con la esquizofrenia de inicio en la infancia.

Trastorno esquizoide de la personalidad (TEP) de comienzo en la infancia

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 3ª edición (DSM-III), los síntomas del TEP en los adultos se caracterizan por un patrón insidioso de deficiencias sociales e interpersonales que influyen sobre la capacidad para relacionarse o mantener relaciones estrechas, rarezas conductuales, así como distorsiones perceptuales y cognitivas. Se postuló que el TEP cae dentro del espectro de la esquizofrenia y constituye una continuidad con la esquizofrenia con respecto a su etiología y patogénesis. Esta hipótesis está avalada por la demostración de tasas elevadas de TEP entre los parientes biológicos de las

personas con esquizofrenia, tasas aumentadas de esquizofrenia (EZ) entre los familiares de individuos con TEP definido por el DSM-III y los estudios realizados en niños con riesgo de EZ, que sugirieron que los síntomas esquizoides como aislamiento social y signos de pensamiento alterado pueden ser precursores tempranos de esquizofrenia. No se determinó la especificidad de los síntomas esquizoides en los jóvenes con riesgo de EZ en comparación con otros tipos de alteraciones psiquiátricas.

El objetivo de este estudio fue analizar el espectro de EZ, observar la continuidad entre los TEP infantiles y los de comienzo posterior y evaluar la hipótesis según la cual los niños con TEP tienen riesgo aumentado de presentar el trastorno esquizofrénico completo.

Esquizofrenia de comienzo en la infancia

La mayoría de los casos de EZ comienzan durante la adolescencia tardía o la adultez temprana; mientras que los que aparecen en la infancia son atípicos debido a la edad de inicio. Las hipótesis postuladas para explicar el comienzo temprano de la enfermedad son: la EZ de comienzo en la niñez representa una forma grave y crónica de la enfermedad; la enfermedad de inicio en la infancia representa una patología diferente de la de comienzo posterior y la EZ de inicio en la infancia representa los casos ubicados en el extremo menor de distribución por edad. Los datos de este estudio permitieron evaluar estas hipótesis y establecer el grado de continuidad entre la EZ de comienzo en la infancia y la de inicio a mayor edad; así como brindar un marco de referencia para analizar los patrones de desarrollo en los pacientes con TEP de comienzo en la infancia.

Métodos

Se evaluaron 30 niños identificados al momento de la internación psiquiátrica por un episodio agudo; 12 cumplieron los criterios del DSM-III para TEP y 18 los de EZ. El estudio longitudinal se inició antes de la elaboración de los criterios del DSM-III-R y del DSM-IV, por lo cual se utilizaron los del DSM-III. Las diferencias en los criterios diagnósticos para TEP entre el DSM-III y el DSM-IV fueron relativamente mínimas. Ambos grupos de criterios enfatizaron los patrones insidiosos de deficiencias sociales e interpersonales y las alteraciones en el pensamiento, percepción y lenguaje que no fuesen consecuencia de la presencia de EZ. Para establecer el diagnóstico de TEP en los niños se requirió una duración mínima de los criterios de 1 año.

El diagnóstico final se basó en la revisión de los resultados de las entrevistas tales como el *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children*, versión epidemiológica (K-SADS-E) y la *Semistructured Kiddie Interview for Personality Syndromes* (K-SKIPS), realizadas al niño y a uno de los padres y de toda la información disponible como la observación del estado clínico durante la internación y los resultados de otras entrevistas y evaluaciones efectuadas durante la hospitalización. Para que un niño fuese incluido en la muestra dos médicos con experiencia debían concordar con el diagnóstico. Las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo entre 1 y 7 años luego de la valoración inicial.

El diagnóstico, la sintomatología y el desempeño general de los niños durante el seguimiento se valoró mediante el K-SADS-E, la K-SKIPS y el *Social Adjustment Inventory for Children and Adolescents* (SAICA). Los niveles de ajuste global y funcionamiento psicosocial se clasificaron en 4 categorías de acuerdo con los puntajes en la *Global Adjustment Scale* (C-GAS) al final del período de seguimiento: deterioro, mejoría mínima, mejoría moderada y buenos resultados. A fin de mantener la congruencia entre las evaluaciones iniciales y las correspondientes al seguimiento, se emplearon los criterios del DSM-III. Las entrevistas se realizaron al niño y a uno de los padres o cuidadores. Se analizaron los registros clínicos y escolares.

En cuanto a la metodología estadística, los diagnósticos se realizaron independientemente por dos médicos, uno de los cuales desconocía el diagnóstico dado en la evaluación inicial. La confiabilidad de los diagnósticos fue excelente ($\kappa = 0.92$, $p < 0.0001$).

Resultados

El 75% y el 72% de los niños con TEP y EZ, respectivamente, fueron varones, la duración del seguimiento fue de 1 a 7 años. La edad al momento de la evaluación final osciló entre 11.4 y 17.4 años para el TEP y entre 11.7 y 19.10 años para la EZ. La mayoría de la muestra se siguió por un período superior a los 3 años y entre el 92% y el 83%, respectivamente, fue mayor de 12 años. El 50% y el 44% de los niños con TEP y EZ, respectivamente, tuvieron trastorno por déficit de atención (TDA) como otro diagnóstico, el 58% y el 33%, respectivamente, presentaron trastorno conductual/oposicionista y el 58% y el 55%, respectivamente, trastorno depresivo. Todos, excepto 3 pacientes, recibieron tratamiento antipsicótico y todos, terapia psicossocial.

De los niños con TEP como diagnóstico inicial, el 92%, 75% y 80% cumplieron los criterios para TEP, EZ o trastornos psicoafectivos al año, a los 2 y 3 años del seguimiento, respectivamente. El diagnóstico más común durante el seguimiento fue el TEP, 67% en el primer año y 50% en los años 2 y 3. Un paciente presentó el cuadro completo de EZ al tercer año de seguimiento, lo cual representó el 10% de la muestra. Se diagnosticó la presencia de un trastorno psicoafectivo en el 25% de los niños durante los años 1 y 2 y en el 20% al tercer año. Durante el seguimiento de 3 años, 3 pacientes manifestaron trastorno bipolar atípico, 25% de la muestra total, y 8%, 17% y 10% al año, a los 2 y 3 años, respectivamente.

De los pacientes con diagnóstico inicial de EZ, la mayoría continuó con este diagnóstico durante el seguimiento. Se diagnosticó EZ en el 78% de la muestra al primer año, en el 67% en el segundo año y en el 73% de la muestra al tercer año. Dos niños presentaron diagnóstico de trastorno psicoafectivo, lo cual representó el 11% de la muestra durante los dos primeros años de seguimiento y el 13% de la muestra al tercer año de seguimiento. En total, el 89% de los niños al primer año, el 78% durante el segundo año y el 86% durante el tercer año presentaron EZ o un trastorno psicoafectivo. En 2 niños no hubo evidencias de EZ durante el primer año (11% de la muestra).

El 17% de los niños con TEP y el 17% de aquellos con EZ mostraron deterioro en el funcionamiento psicosocial y el ajuste global según los puntajes en la C-GAS al final del seguimiento; mientras que el 42% y el 28%, respectivamente, presentaron una mejoría mínima; el 17% y el 28%, respectivamente, una mejoría moderada y el 25% y el 28%, en igual orden, tuvieron buenos resultados.

Discusión

Comenta la autora que los resultados de su estudio avalan la hipótesis de una continuidad de los trastornos del espectro de la EZ en la infancia y adolescencia (75%-92% de los pacientes con diagnóstico inicial de TEP y 78%-89% de aquellos con diagnóstico inicial de EZ mantuvieron el mismo diagnóstico durante el período de 3 años de seguimiento). Según los datos de los investigadores, éste es el primer ensayo que analizó el curso evolutivo de los niños con TEP definido por los criterios del DSM-III. Al respecto, los resultados demostraron que el curso clínico más común para los niños con TEP fue su continuidad, lo cual avala la hipótesis de una continuidad entre el TEP de inicio en la infancia y el que comienza posteriormente. Sin embargo, los datos obtenidos también avalan la hipótesis de que el TEP representa un riesgo o un estadio precursor de trastornos del espectro de la EZ más graves, como EZ o trastornos psicoafectivos.

Hubo una sustancial variabilidad en el nivel de funcionamiento psicosocial y ajuste global, tanto en los niños con TEP como con EZ, con deterioro o mejoría mínima en el 59% de la muestra con TEP y el 45% de la muestra con EZ y mejoría moderada o buenos resultados en el 41% y el 55%, respectivamente. Esta variabilidad en los resultados es comparable con la observada en adultos con EZ, lo cual sugiere que con los tratamientos

actuales, el comienzo en la infancia no parece asegurar un curso clínico más grave. Sin embargo, los niveles de deterioro en el funcionamiento en los niños con TEP fueron tan graves o peores que en aquellos con EZ, lo cual indica la necesidad de elaborar y evaluar las estrategias terapéuticas para los pacientes pediátricos con TEP. Por último, los resultados obtenidos señalan que un subgrupo de niños con diagnóstico inicial de TEP o EZ presentaron con el tiempo otros trastornos psiquiátricos (25% de la muestra con TEP manifestó trastornos bipolares atípicos y el 11% de la muestra con EZ presentó trastornos psicoafectivos). Como limitaciones señalan que el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño.

En conclusión, los resultados obtenidos avalan la hipótesis de una continuidad entre el TEP de inicio en la infancia y el que comienza posteriormente. Sin embargo, los datos también avalan la hipótesis de que el TEP representa un riesgo o un estadio precursor de trastornos del espectro de la EZ más graves como EZ o trastornos psicoafectivos. Es necesaria la realización de más estudios con mayor número de pacientes y con la utilización de los criterios del DSM-IV.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06403002.htm

5 - Causas Metabólicas y Endocrinas de Demencia

Flicker L y Ames D

School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth; University of Melbourne, Department of Psychiatry, Academic Unit for Psychiatry of Old Age, Melbourne, Australia

[Metabolic and Endocrinological Causes of Dementia]

International Psychogeriatrics 17(Supl. 1):79-92, 2005

Diversas enfermedades metabólicas y endocrinas pueden ser causa de demencia. Su diagnóstico es de máxima importancia porque en la mayoría de los casos son tratables y potencialmente reversibles.

Los trastornos metabólicos y endocrinos son relativamente frecuentes en personas de edad avanzada. A menudo se asocian con alteración cognitiva, pero es difícil comprender si representan epifenómenos, si obedecen a los mismos factores responsables de otras formas de demencia—como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular—o si, por el contrario, originan formas específicas de demencia. Cuando tienen un inicio agudo pueden ser causa de delirio; el diagnóstico es fundamental porque muchos de ellos son tratables y las alteraciones cognitivas asociadas revierten con la terapia adecuada.

Deficiencias vitamínicas

Ácido fólico, vitamina B₁₂ y homocisteína

La deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico influye sobre la concentración de homocisteína; la hiperhomocisteinemia induce un estado aterogénico y protrombótico. La depuración de homocisteína requiere la acción enzimática de metilentetrahidrofolato reductasa, que depende de tres vitaminas, ácido fólico, B₆ y B₁₂.

La mayoría de los casos de deficiencia de vitamina B₁₂ en las personas ancianas no obedece a anemia perniciosa; por el contrario, en más del 90% de los enfermos refleja alteraciones en la absorción a pesar de cantidades adecuadas de factor intrínseco. Se observó que un porcentaje sustancial de las personas con deficiencia de vitamina B₁₂ tienen anomalías psiquiátricas sin anemia; en ellas hay mejoría luego del reemplazo vitamínico con vitamina B₁₂ por vía parenteral. Sin embargo, es probable que en un gran porcentaje de enfermos el deterioro cognitivo asociado con la deficiencia vitamínica obedezca también a otras patologías, entre ellas, EA.

Deficiencia de niacina (vitamina B₃)

El ácido nicotínico y la nicotinamida que intervienen en la formación de niacina dan lugar a dos coenzimas—NAD y NAD fosfato—importantes en la oxidación y en reacciones de reducción en el organismo. La NAD y la NADP también son importantes en la reparación del ADN y en la movilización del calcio.

El triptófano puede convertirse en niacina, cuya deficiencia es causa de pelagra. Esta enfermedad es rara en los países desarrollados pero la pelagra puede obedecer a situaciones en las que se afecta la absorción o la ingesta de niacina. La patología, en cambio, es más común en China, África e India, por el tipo de alimentación. También se observa en enfermos con otras patologías, tales como alcoholismo crónico, diarrea y síndrome de malabsorción. Por su parte, los pacientes con infección por HIV pueden presentar pelagra y los enfermos con síndrome carcinoide (cuyas células transforman el triptófano en serotonina) también presentan deficiencia de niacina. El tratamiento con diversas drogas (isoniazida y 5-fluorouracilo) se asocia con disminución de la concentración de la vitamina.

La pelagra se caracteriza por las tres "D": dermatitis, diarrea y demencia; además, los enfermos pueden presentar lasitud, pérdida de apetito, ansiedad, irritabilidad y depresión. Los trastornos neurológicos tardíos incluyen psicosis, retraso psicomotor o agitación, temblor, ataxia, insomnio y ocasionalmente encefalopatía. La dermatitis es simétrica y se observa en las zonas expuestas a la luz solar. La administración oral de niacina se asocia con recuperación de las manifestaciones tempranas de la pelagra.

Corticoides y función cognitiva

Los efectos cognitivos de los esteroides son complejos. Los glucocorticoides modulan los sistemas de neurotransmisores, la plasticidad y circuitos de las neuronas y probablemente intervienen en la función neuronal y de la neuroglia, tales como apoptosis, prolongaciones dendríticas y formación de proteínas estructurales. En el cerebro existen al menos dos tipos de receptores de glucocorticoides y es posible que la respuesta diferente a cada uno de ellos sea responsable de distintos efectos. En monos se observó que la administración prolongada de esteroides no se acompaña de disminución del número de neuronas en el hipocampo; sin embargo, los estudios en el hombre mostraron resultados contradictorios en términos de rendimiento cognitivo. En conjunto, no obstante, los indicios apuntan a que el aumento en la concentración de cortisol podría estar involucrado en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

Enfermedad de Addison; enfermedad y síndrome de Cushing

La enfermedad de Addison es consecuencia de la destrucción progresiva de las glándulas suprarrenales. En países desarrollados por lo general es de etiología autoinmune, mientras que en las naciones en vías de desarrollo habitualmente obedece a infección tuberculosa. Clínicamente hay fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos e hiperpigmentación. El diagnóstico se establece con la prueba del cortisol a la estimulación con ACTH. No existe información definitiva en relación con los cambios cognitivos en la enfermedad de Addison.

La enfermedad de Cushing se produce por un adenoma de hipófisis productor de ACTH, mientras que el síndrome de Cushing hace referencia a cualquier situación en la cual hay exceso circulante de corticoides. Los síntomas psíquicos incluyen irritabilidad, labilidad emocional, depresión, confusión y psicosis. Un estudio en 24 pacientes con síndrome de Cushing encontró deficiencia de la memoria verbal y no verbal, con mejoría luego del tratamiento adecuado.

Enfermedad de Wilson

La degeneración hepatolenticular es un trastorno hereditario autonómico recesivo del metabolismo del cobre; hay toxicidad hepática y cerebral. La afección del hígado se caracteriza por hepatitis, cirrosis o descompensación hepática. Los trastornos neurológicos principales incluyen alteraciones del movimiento, tales como distonía, falta de coordinación y temblor.

La enfermedad por lo general comienza entre la segunda y la quinta décadas de la vida. Los anillos de Kayser-Fleischer –característicos de la enfermedad– son depósitos de cobre en la parte externa de la córnea. Neurológicamente, los pacientes presentan demencia subcortical con dificultad en la atención selectiva y en la función ejecutiva, posiblemente por alteraciones en los circuitos fronto-subcorticales.

Insuficiencias renal y hepática; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La uremia se asocia con encefalopatía que puede mejorar con diálisis. Por su parte, en enfermos en diálisis crónica puede producirse toxicidad por aluminio. Los pacientes con insuficiencia hepática grave a menudo presentan encefalopatía que puede mejorar con el tratamiento con antibióticos y con disacáridos que no se absorben (lactulosa). Asimismo, los enfermos sin encefalopatía franca pueden presentar trastornos cognitivos sutiles. Los pacientes con derivación portocava (espontánea o quirúrgica) pueden presentar confusión episódica sin otros signos de insuficiencia hepática.

Un trabajo reciente comparó el funcionamiento neuropsicológico y la tomografía con emisión de fotón único (SPECT) en pacientes con EPOC, con y sin hipoxemia y enfermos con EA. En la SPECT, en los pacientes con EPOC e hipoxemia, la hipoperfusión afectó la región cortical anterior y subcortical. Los trastornos neuropsiquiátricos incluyen déficit en la atención, en la memoria verbal y en el pensamiento de deducción. Se observaron algunas mejorías con el tratamiento con oxígeno pero no se detectaron diferencias entre los enfermos tratados con oxígeno nocturno y los pacientes con terapia más prolongada.

Trastornos hidroelectrolíticos

La hiponatremia (concentración de Na⁺ por debajo de 135 mmol/l) puede presentarse en pacientes de edad avanzada y en asociación con drogas. Con la edad se produce un descenso de la tasa de filtración glomerular y de la capacidad de concentración y dilución tubular renal. La secreción de hormona antidiurética (ADH) y la respuesta de la ADH a los estímulos osmóticos pueden ser mayores, con lo cual se incrementa el riesgo de hiponatremia. Cuando la osmolalidad del plasma es normal se denomina pseudohiponatremia, una situación que se observa en la hiperlipidemia y en la hiperproteinemia, entre otras. También puede asociarse con aumento de la osmolalidad del plasma por hiperglucemia o por terapia con manitol. No obstante, en la mayoría de los casos se asocia con menor osmolalidad plasmática.

La causa más común de hiponatremia en pacientes internados es el síndrome de secreción inadecuada de ADH con función normal renal y adrenal. Los hallazgos clínicos varían según la velocidad con la que se produce la caída de sodio en plasma. Los síntomas más comunes incluyen letargo, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones, coma y muerte. La hiponatremia grave puede presentarse con delirio y la mortalidad puede llegar hasta un 40%. Cuando la hiponatremia se corrige muy rápidamente hay riesgo de mielinólisis.

La hipernatremia –Na⁺ por encima de 145 mmol/l– se asocia con contracción del volumen intracelular. Habitualmente obedece a pérdida excesiva de agua en comparación con solutos. Por lo general es causada por diarrea, drogas (litio), diuresis osmótica (hiperglucemia) o diabetes insípida; hay síntomas cardiovasculares o neuropsiquiátricos. Los primeros incluyen hipotensión, insuficiencia renal aguda y *shock*, mientras que los trastornos neuropsiquiátricos abarcan irritabilidad y alteraciones sensitivas; corea, convulsiones, déficit neurológico focal e infartos.

Hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo

El hiperparatiroidismo, tanto primario como terciario, se asocia con hipercalcemia y cambios cognitivos, pero la relación entre el nivel de calcio y de hormona paratiroidea y la magnitud de los trastornos cognitivos no es muy clara. En ocasiones se constató mejoría de la función cognitiva después de la extirpación de las glándulas paratiroides en sujetos con hiperparatiroidismo normocalcémico.

El hipoparatiroidismo crónico se acompaña de hipocalcemia y calcificación cerebral. En ocasiones, la alteración cognitiva mejora con calcitriol.

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Si bien el hipotiroidismo se asoció con demencia reversible, la revisión de la información al respecto indica una relación mucho menos firme. En pacientes de edad avanzada, el hipertiroidismo puede presentarse con manifestaciones clínicas atípicas. En una revisión de 60 enfermos, la pérdida de peso y la fibrilación auricular fueron los hallazgos más comunes; el 52% presentó alteraciones cognitivas. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados sobre el efecto del tratamiento sobre la funcionalidad cognitiva.

Hipoglucemia e hiperglucemia

La causa más común de hipoglucemia es el tratamiento excesivo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes y por este motivo es muy difícil separar los efectos de la hipoglucemia de otros factores involucrados en la enfermedad endocrinológica.

Algunos estudios prospectivos identificaron una asociación entre la diabetes y la aparición de demencia (mayor riesgo de EA y de demencia vascular). Aunque los mecanismos causales en dicha asociación no se conocen por completo, la duración de la terapia con insulina parece ser un factor determinante; indicaría hiperglucemia más grave o prolongada, hiperinsulinemia prolongada, daño macrovascular y microvascular cerebral o hipoglucemia recurrente. Estudios experimentales revelaron que en sujetos con diabetes insulino dependiente la hipoglucemia se asocia con alteraciones en todas las funciones neuropsicológicas evaluadas, mientras que los enfermos con diabetes tipo 2 presentan fundamentalmente trastornos en el almacenamiento y en la recuperación de la información nueva. Por el momento no existe ningún tratamiento específico para evitar el deterioro cognitivo en enfermos con diabetes tipo 2.

Enfermedad de Marchiafava-Bignami

Es un trastorno raro asociado con el alcoholismo, caracterizado por desmielinización y necrosis del cuerpo caloso. Parece comprometer esencialmente a los individuos que consumen alcohol en exceso y que presentan un estado nutricional desfavorable. Existen dos tipos: uno con alteración mayor de la conciencia y otro con trastornos menores o sin compromiso de la conciencia. Las convulsiones, el compromiso de la marcha, el déficit cognitivo y la disartria son algunas de las manifestaciones que pueden presentarse en ambos tipos de enfermedad. Las imágenes T2 en la resonancia magnética nuclear muestran aumento de la intensidad en el cuerpo caloso. Aunque originariamente se consideraba una patología mortal cada vez se reconocen más formas crónicas con pronóstico favorable. Por lo general, el tipo 1, con alteración de la conciencia, tiene peor pronóstico que el tipo 2. El tratamiento incluye el abandono del consumo de alcohol y el aporte de vitaminas B₁ y B₆.

Conclusiones

Algunas de las enfermedades comentadas en este artículo son causas relativamente frecuentes de déficit cognitivo que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de etiologías más comunes, como EA y demencia vascular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06403001.htm



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

6 - Coeficiente Intelectual y Trastornos Mentales en Hombres Jóvenes

Mortensen E, Sørensen H, Jensen H y colaboradores

Department of Health Psychology, Institute of Public Health, University of Copenhagen; Department of Psychiatry, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca

[IQ and Mental Disorder in Young Men]

British Journal of Psychiatry 187:407-415, Nov 2005

Investigación de la posible relación entre los resultados de la prueba de coeficiente intelectual y determinados trastornos psiquiátricos, en especial la esquizofrenia.

Los trastornos psiquiátricos se originan básicamente en la niñez aunque por lo general se manifiestan en la etapa adulta. Por otro lado, muchos estudios comunicaron una asociación entre coeficiente intelectual (CI) y el riesgo de esquizofrenia pero ninguno verificó si existe asociación entre CI y otros trastornos mentales.

En este estudio, cuyos participantes tuvieron un seguimiento de cerca de 20 años, se trató de establecer la relación entre el CI, registrado en la etapa inicial de la adultez, con la necesidad de hospitalización por la presencia de un amplio espectro de enfermedades psiquiátricas.

Material y métodos

En total, 9 125 individuos nacidos entre octubre de 1959 y diciembre de 1961 formaron parte de una cohorte que finalmente quedó restringida a 8 400 sobrevivientes más allá del primer mes de vida. Se registraron en forma prospectiva, al establecerse la cohorte, datos demográficos, socioeconómicos, prenatales y posnatales, durante el embarazo, al momento del parto y anualmente. El nivel social se evaluó también al año utilizando una escala de 8 puntos tomando en cuenta la ocupación y educación del individuo sostén de la familia así como las condiciones de vivienda.

Los trastornos mentales fueron clasificados acorde el Registro Danés Central de Psiquiatría que utiliza la codificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud, la Clasificación Internacional de Enfermedades.

Es política de las autoridades locales registrar a todos los individuos varones a la edad de 18 años, momento en que se les efectúa un examen físico y se establece su CI. La prueba de CI utilizada por las autoridades danesas correlaciona muy bien (0.82) con las pruebas de CI conocidas y validadas.

Así, los datos de 3 289 varones que se presentaron a una edad de 19.2 ± 1.3 años estuvieron disponibles para el análisis final del estudio; a este grupo se lo consideró como control.

Se generaron categorías diagnósticas de enfermedades psiquiátricas que incluyeron: personalidad esquizofrénica o esquizofrenia, otros trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, neurosis y trastornos relacionados, trastornos adaptativos, trastornos de personalidad, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos asociados al uso de otras sustancias, otros diagnósticos.

Se utilizó la prueba de la t para datos independientes, el análisis de la covarianza, y el análisis de varianza. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Los trastornos menos frecuentemente encontrados en la muestra estudiada fueron los del estado de ánimo y neurosis, en tanto que los trastornos adaptativos y de la personalidad o aquellos asociados con el consumo de etanol fueron muy frecuentes en varones.

La esquizofrenia y los trastornos relacionados con el uso de sustancias se observaron en aquellos individuos que requirieron internación a temprana edad, en tanto que los trastornos del estado de ánimo y los relacionados con consumo de alcohol se asociaron con una edad mayor al momento de la demanda de

internación. Como era de esperar, la presencia de esquizofrenia y de abuso de sustancias se asoció con un mayor número de internaciones.

En la mayoría de las categorías de diagnóstico hubo al menos un segundo diagnóstico asociado. La combinación de esquizofrenia con otros trastornos psicóticos y abuso de sustancias fue la más frecuentemente observada y de hecho hubo una fuerte y positiva asociación entre el diagnóstico de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos ($p < 0.0001$) y ambos trastornos se correlacionaron positivamente con trastornos asociados al uso de sustancias ($p < 0.0001$). También se asociaron positivamente los trastornos de personalidad y los relacionados con abuso de sustancias ($p < 0.02$), pero los trastornos adaptativos correlacionaron negativamente con la esquizofrenia ($p < 0.05$) y con los trastornos de la personalidad ($p < 0.03$).

Para el grupo control se observó que estar incluido en el Registro Danés de Psiquiatría se asoció con menor CI, de las 6 categorías diagnósticas la que mostró mayor CI fue la de otros trastornos psicóticos en tanto que la de más bajo CI fue la asociada con abuso de sustancias. De la misma manera, los individuos control del Registro Danés presentaban un nivel socioeconómico inferior a la cohorte investigada.

Teniendo en cuenta las comorbilidades se observó que las categorías de esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo y neurosis no se asociaron con bajo CI, en cambio se halló menor CI en el resto de los individuos cuyos diagnósticos secundarios no pertenecían a las categorías anteriores. También se observó una relación positiva entre CI y tiempo al momento de la primera internación en aquellos pacientes con diagnóstico de esquizofrenia ($p < 0.0478$), trastornos adaptativos ($p < 0.034$) y trastornos por abuso de sustancias ($p < 0.0109$) cuando se tomó en cuenta el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera internación agrupando esta variable en menos de 1 año, 1 a 5 años y más de 5 años.

Discusión

En este estudio se pudo comprobar que 7 categorías diagnósticas (a excepción de los trastornos del estado de ánimo y las neurosis) se asociaron con bajo CI (que corresponde a 7.6 a 13.5 puntos en la escala tradicional), pero también con un bajo nivel socioeconómico familiar. Al tomar en cuenta además los trastornos psiquiátricos coexistentes con el trastorno principal, 5 categorías, excepto la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, también parecieron asociarse con bajo CI.

La asociación entre bajo CI y trastornos mentales puede deberse a varias razones. En primer lugar, la existencia de un bajo CI puede condicionar el desarrollo de algún trastorno mental en particular. Como alternativa, los autores postulan que ciertos factores genéticos o ambientales, o incluso ambos, pueden condicionar el desarrollo de bajo CI y patología psiquiátrica. Como tercera alternativa se podría especular que las aficciones mentales afectan al CI de manera independiente, aunque a su vez existe la posibilidad de que el CI se vea afectado simplemente por el hecho de haber recibido el individuo el diagnóstico de padecer una determinada enfermedad psiquiátrica. A decir de los autores todas las explicaciones esbozadas aquí podrían ser plausibles y tal vez tan fuerte asociación se deba a combinaciones de factores.

De los resultados obtenidos respecto del intervalo de tiempo desde la administración de la prueba de CI a la primera internación psiquiátrica se puede especular que la presencia de trastornos mentales no pareciera tener un efecto negativo sobre el CI.

Los autores concluyen asegurando que sus hallazgos pueden tener implicancias tanto en el campo de la investigación como de la práctica clínica y que para generalizarlos son necesarios datos provenientes de ensayos similares efectuados en distintos países y en diferentes culturas.

7 - Eventos Vitales Estresantes en Niños con Depresión y Ansiedad

Williamson D, Birmaher B, Dahl R y Ryan N

Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, EE.UU.

[*Stressful Life Events in Anxious and Depressed Children*]

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology
15(4):571-580, Ago 2005

Los eventos vitales estresantes fueron significativamente más frecuentes en los niños con depresión, particularmente en las niñas, en comparación con los pacientes con ansiedad y un grupo control.

Los trastornos por ansiedad (TA) constituyen una comorbilidad frecuente de la depresión y a menudo preceden el comienzo de un episodio depresivo. La edad pico de aparición del TA se produce en la primera infancia; mientras que la edad pico para el comienzo de depresión tiene lugar en la adolescencia media. Diversos estudios basados en muestras clínicas informaron que los eventos vitales estresantes estuvieron significativamente aumentados tanto en los jóvenes con depresión como con ansiedad y sugirieron que ciertos tipos de eventos pueden ser específicos de cada trastorno. Además de tener el potencial para ayudar a dilucidar la etiología de la ansiedad y la depresión, la comprensión del papel de los sucesos vitales estresantes conlleva consecuencias terapéuticas importantes en la población pediátrica. El objetivo de este ensayo fue analizar la aparición de sucesos vitales estresantes en el último año en niños con ansiedad y depresión y compararlos con un grupo de niños normales.

Personas y métodos

La evaluación de eventos vitales estresantes fue parte de una investigación más grande que exploró la psicobiología de la depresión en niños. Se realizó la pesquisa de los niños con depresión y ansiedad en el *New York State Psychiatric Institute*. Si el tamizaje indicó la probabilidad de trastorno depresivo o por ansiedad, el niño se seleccionó para una evaluación diagnóstica de 2 semanas que comprendió: el *Kiddie-Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-Aged Children, Present Episode* (K-SADS-P), un examen pediátrico que incluyó el estadio puberal de Tanner y una segunda evaluación diagnóstica 10 a 14 días después de la valoración diagnóstica inicial, con la identificación de los síntomas que se produjeron la semana previa.

Las entrevistas diagnósticas se llevaron a cabo con los niños y sus padres o tutores en forma separada y los síntomas se agruparon para obtener el diagnóstico final. Los niños entre 6 y 12 años se incluyeron en el estudio si después de la segunda evaluación diagnóstica, cumplían con los criterios de la investigación diagnóstica para trastorno depresivo mayor (TDM) o con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, III edición (DSM-III) para el TA.

Entre los niños con ansiedad, el 50% cumplió los criterios para trastorno de ansiedad por separación, 60% los de fobia y 10% los de trastorno obsesivo-compulsivo. El grupo control se seleccionó entre niños sanos sin antecedentes de trastornos psiquiátricos que se evaluaron por el K-SADS, versión epidemiológica (K-SADS-E) mediante entrevistas separadas con los padres o tutores. Sólo los niños que nunca tuvieron un diagnóstico correspondiente al eje I del DSM-III se aceptaron en el grupo control.

Uno de los padres o tutores (generalmente la madre) completó el *Life Events Record* (LER) para recolectar la información de los acontecimientos vitales que ocurrieron en la vida del niño el año previo a la entrevista. Además de la lista de eventos del LER, a los padres se les pidió información acerca de si el niño alguna vez estuvo en un hogar de tránsito, sufrió abuso físico o sexual, fue

separado de sus padres por 1 mes o más o si experimentó algún otro evento vital no incluido en el LER. El LER contiene una lista de eventos que son claramente negativos y estresantes (por ejemplo la muerte de un padre), así como aquellos que tienen posibilidad de ser experimentados como positivos (ej. destacarse en un logro personal). A fin de analizar sólo los eventos que tuvieron mayor probabilidad de ser estresantes, un panel de investigadores, independientemente, calificó cada evento como estresante, no estresante o posiblemente ambos y se alcanzó un consenso para todos los eventos. Sólo aquellos eventos que fueron considerados como estresantes se incluyeron en el análisis. Todos los acontecimientos fueron considerados de acuerdo con la probabilidad de estar influidos por la conducta del niño, la cual puede estar afectada por la presencia de psicopatología. Los eventos se clasificaron como posiblemente independientes de la conducta del niño (ej. enfermedad grave con internación de los padres, la muerte de un abuelo) o dependientes (aquellos que tuvieron mayor probabilidad de estar influidos por la conducta del niño, por ej. suspensión escolar, aumento de las discusiones con los padres). Además, se juzgó si los eventos representaron una pérdida para el niño (ej. fallecimiento de un amigo o un familiar) o una salida de la vida del niño (ej. separación de los padres).

Se evaluaron las concentraciones de cortisol en las muestras de plasma recolectadas cada 20 minutos en el período de ventana de una a dos horas cercanas al inicio del sueño. Se obtuvieron datos acerca del cortisol de 61 de 76 niños (TDM, $n = 37$, TA, $n = 16$ y grupo control, $n = 8$).

En cuanto a la metodología estadística, las variables demográficas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o el análisis de varianza (ANOVA). La relación entre las variables demográficas y los eventos estresantes se estableció por medio de las correlaciones de Spearman o de Mann-Whitney, según lo que correspondiese. Los eventos vitales estresantes se clasificaron en categorías que reflejaron cero, uno, o dos o más eventos. Según estas categorías, los eventos vitales estresantes se compararon entre los grupos mediante la prueba de tendencias lineales. Se consideró significativo un valor de $p = 0.05$.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 20 niños con TA, 45 con depresión y 11 sanos (grupo control). Hubo un número similar de mujeres y varones en el grupo de TA (11/9), en el grupo de TDM (16/29) y en el grupo control (7/4). La edad también fue similar entre los grupos (8.98 ± 1.52 años, 9.43 ± 1.48 años y 8.97 ± 1.09 años, respectivamente). La composición racial difirió entre los grupos con la siguiente distribución blancos/negros/otros en el grupo de TA (4/2/14), en el grupo de TDM (18/16/11) y en el grupo control (6/2/3; $p = 0.01$). La edad y la composición racial no se relacionaron significativamente con los eventos vitales estresantes.

Los niños con depresión tuvieron significativamente mayor número de eventos vitales estresantes totales durante el año previo en comparación con aquellos con ansiedad y el grupo control; mientras que los pacientes con ansiedad y el grupo control tuvieron una tasa similar. Los análisis ulteriores demostraron que hubo un efecto del sexo. Las mujeres con depresión tuvieron significativamente más eventos totales comparadas con aquellas con ansiedad (chi cuadrado, $p = 0.02$) y el grupo control (chi cuadrado, $p = 0.01$). No hubo diferencias significativas entre los grupos para el número de eventos totales entre los varones.

Se encontró una tendencia hacia una tasa elevada de eventos dependientes en los niños con depresión en comparación con aquellos con ansiedad, pero una tasa similar con respecto a los niños normales. El grupo con ansiedad y el grupo control tuvieron tasas similares de eventos dependientes. Los niños con depresión tuvieron tasas significativamente más elevadas de eventos independientes (ej. muertes) en el último año comparados con aquellos con ansiedad y el grupo control. Los grupos de ansiedad y control presentaron tasas similares de eventos independientes. Las mujeres con depresión tuvieron

significativamente mayor número de eventos totales independientes comparadas con aquellas con ansiedad (chi cuadrado, $p = 0.02$) y el grupo control (chi cuadrado, $p = 0.01$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los eventos independientes entre los varones. Los niños con depresión mostraron una tendencia a presentar un mayor número de eventos totales de pérdida en comparación con aquellos con ansiedad. Las tasas de eventos totales de pérdida en los pacientes con depresión y ansiedad no difirieron con respecto al grupo control. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al sexo.

Un solo evento en este ensayo se consideró como un evento de pérdida dependiente del niño, la separación de los padres por 1 mes o más. No hubo diferencias entre los grupos con respecto a este evento. Los niños con depresión tuvieron significativamente mayor número de eventos de pérdida independientes durante el año previo que aquellos con ansiedad y mostraron una mayor tendencia a estos acontecimientos en comparación con el grupo control. El grupo con ansiedad y el grupo control no difirieron en la tasa de eventos de pérdida independientes. Las mujeres con depresión tuvieron significativamente mayor número de eventos de pérdida independientes con respecto a aquellas con ansiedad (chi cuadrado, $p = 0.03$), pero no con las mujeres sanas. Entre los varones, no se encontraron diferencias entre los grupos. Entre los tres grupos, ni el estrés ni el diagnóstico se relacionaron con la secreción de cortisol en los períodos de 1 hora y 2 horas cercanos al sueño. El análisis ulterior mostró que no hubo una interacción significativa diagnóstico por sexo en iguales períodos.

Discusión

Comentan los autores que en este estudio los niños con depresión habían experimentado un número significativamente mayor de eventos vitales estresantes durante el año previo, en relación con situaciones independientes de la conducta del niño, en especial en el grupo de las mujeres.

El hallazgo de que la secreción de cortisol no fue afectada significativamente por el estrés es compatible con los datos bibliográficos que demostraron que la función del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) en niños con psicopatología, particularmente depresión, no parece estar alterada. Aparentemente, el eje HHS en los niños con depresión y ansiedad no está influido por los eventos vitales estresantes.

Como limitaciones señalan la ausencia de clasificación de los eventos como peligrosos, los cuales se asociaron con síntomas ansiosos en los niños y TA en los adultos; la utilización de una lista para evaluar los eventos vitales, ya que generalmente tienen baja confiabilidad, no brindan una fecha exacta de aparición del evento y no indican los diferentes niveles de gravedad; que sólo se consideraron los informes de los padres acerca de los eventos vitales estresantes, y el tamaño de la muestra.

En conclusión, el antecedente de eventos vitales estresantes fue significativamente más frecuente en los niños con depresión, particularmente en las mujeres, comparado con los pacientes con ansiedad. Estos eventos se caracterizaron predominantemente por ser independientes y estar fuera del control del niño. Los eventos de pérdida parecen ser específicos de la depresión en los pacientes pediátricos. Debido a que los eventos vitales no se valoraron en cuanto al momento de comienzo de la depresión, no pudo determinarse si dichos eventos precedieron el inicio de la depresión o fueron intercurrentes es necesaria la realización de más estudios para determinar la temporalidad, la gravedad y el tipo de eventos vitales estresantes y su relación con el inicio y mantenimiento de la ansiedad y depresión en los niños.

8 - Demencia Posterior a Lesión Cerebral Traumática

Starkstein S, Jorge R

School of Psychiatry and Clinical Neurosciences, University of Western Australia, and Fremantle Hospital Western Australia, Fremantle, Australia; Department of Psychiatry, University of Iowa, Iowa, EE.UU.

[*Dementia after Traumatic Brain Injury*]

International Psychogeriatrics 17(Supl. 1):93-107, 2005

Análisis sobre los hallazgos epidemiológicos y de laboratorio recientes en cuanto a la asociación entre lesión cerebral traumática y enfermedad de Alzheimer.

Las alteraciones cognitivas son una importante secuela a largo plazo de la lesión cerebral traumática (LCT) grave. Estudios previos detectaron consecuencias tales como enlentecimiento del procesamiento de la información y trastornos graves en la memoria anterógrada.

La LCT leve o moderada también puede acarrear, durante la semana siguiente, alteraciones cognitivas. Entre éstas se encuentran las dificultades en la concentración y en la memoria. La mayoría de los pacientes se recupera de manera espontánea. Sin embargo, el traumatismo leve pero continuo provoca un daño acumulativo en el desempeño cognitivo, la memoria y las funciones ejecutivas.

La LCT es una causa común de dificultades durante la infancia. El daño grave, la disminución de las capacidades adaptativas previas y el bajo nivel socioeconómico aumentan el riesgo de sufrir alteraciones cognitivas aun varios años después. La LCT también afecta la esfera conductual, la emocional, la memoria y la capacidad de atención en este grupo etario.

La LCT se asocia con alteraciones cerebrales multifocales. Las zonas más frecuentemente afectadas son los lóbulos prefrontal y temporal medio, el tronco encefálico, la sustancia blanca, el núcleo caudado y el tálamo. Luego de la resolución de la amnesia postraumática, la mayoría de los pacientes muestran déficit de atención, especialmente de tipo selectiva, y de procesamiento de la información.

Otra característica distintiva de la LCT es la alteración de la memoria de trabajo y de la anterógrada y retrógrada. Trabajos previos asociaron el déficit de la memoria autobiográfica con alteraciones en las áreas anterior y medial del lóbulo frontal.

También pueden detectarse trastornos del lenguaje, como afasia fluente y no fluente, cuya resolución tiende a producirse hacia el año. Puede persistir, sin embargo, algún grado de anomia. Existen casos de dificultad en el discurso narrativo, pérdida de la coherencia semántica, aprosodia y alteraciones en la comunicación. Las funciones ejecutivas también pueden alterarse, con gran impacto en el área psicosocial y profesional de los pacientes.

El daño cognitivo estaría determinado por el tipo y extensión de la lesión cerebral. Diferentes factores genéticos influirían en el proceso de reparación del daño. Estudios recientes detectaron una peor evolución asociada a la presencia del alelo de la apolipoproteína E e4 (APOE-e4). Existen pocos trabajos que analizan la influencia de los factores de riesgo genéticos en la aparición de problemas de conducta luego de una LCT. Según un estudio reciente, los trastornos cognitivos son más frecuentes si está presente el alelo APOE-e4. La relación entre la presencia de dicho alelo y las dificultades en pacientes que sufrieron daños leves a moderados es aun menos clara, pero sería desfavorable.

Se informaron casos de demencia luego de LCT reiterada entre boxeadores profesionales. Este tipo de demencia, la demencia pugilística, comparte características histológicas con la enfermedad de Alzheimer (EA).

Este trabajo tiene como objetivo la revisión de diferentes estudios y la discusión acerca de los posibles mecanismos implicados en la asociación entre la LCT y la enfermedad de

Alzheimer. También se discutirán cuestiones relativas a la asociación entre la LCT y la EA, como la coincidencia de hallazgos característicos de la EA en los pacientes que sufrieron LCT grave.

Resultados

A continuación se mencionan los resultados de diferentes estudios retrospectivos, prospectivos y metaanálisis que se revisaron para realizar el presente trabajo. Al analizarlos debe tenerse en cuenta la existencia de diferencias metodológicas y conceptuales.

Según los diferentes resultados expresados por los estudios retrospectivos, los individuos que sufrieron una LCT tendrían un riesgo ligeramente elevado de presentar cuadros de demencia, incluida la EA. Si además está presente el alelo APOE-e4, el riesgo aumentaría. El antecedente traumático es más frecuente entre los pacientes con EA sin historia familiar de demencia. Según un estudio, la historia de LCT también se asociaría al comienzo precoz de la EA. Sin embargo, otro estudio concluyó que esto sucedería en los pacientes con predisposición a la enfermedad. En conclusión, existiría una asociación significativa entre la demencia y la historia de LCT.

Los resultados de los estudios prospectivos informan la asociación entre la demencia y el antecedente de LCT. Algunos trabajos demostraron la coincidencia entre el comienzo temprano de la demencia y la historia de LCT. La asociación con el alelo APOE-e4 sería poco clara. Mientras un estudio expresó un aumento de 10 veces en el riesgo de sufrir demencia entre los pacientes con antecedente de LCT y presencia del alelo, otros detectaron un aumento del riesgo de demencia entre los casos de ausencia del alelo.

La historia familiar de demencia o la LCT como factores de riesgo de padecer la EA tampoco fueron determinadas con precisión.

En cuanto a los metaanálisis, uno concluyó que existiría una asociación significativa entre el antecedente de LCT y la EA, especialmente entre los pacientes sin historia familiar de demencia y los de sexo masculino. La LCT no aumentaría el riesgo en las mujeres ni influiría en la edad de comienzo de la enfermedad.

Otro metaanálisis más reciente halló, en coincidencia con el anterior, mayor riesgo para los hombres que para las mujeres. La razón de esta diferencia no está clara, pero se postula el papel protector de los estrógenos. Debe tenerse en cuenta, a la hora de analizar los resultados, que la LCT es más grave y más frecuente entre los hombres que entre las mujeres.

Mecanismo de la demencia asociada a la LCT

Según estudios previos, mediante la disminución de la reserva cognitiva, la LCT aceleraría el momento de inicio de la EA en pacientes con predisposición. El cuadro se evidenciaría cuando el déficit neuronal cae por debajo de un determinado umbral.

Se detectaron alteraciones bioquímicas compatibles con la EA, como la presencia de amiloide beta (AB) 42 y de la proteína precursora de amiloide (PPA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que sufrieron una LCT. Este hecho sugiere el inicio de una cascada de eventos moleculares relacionados con la enfermedad luego de la lesión. El hallazgo de AB42 en el LCR podría deberse al daño axónico.

Sin embargo, otro estudio halló una reducción significativa de AB42 luego de la LCT grave. Los niveles bajos de AB42 se relacionarían, además, con resultados desalentadores. En cuanto a la proteína tau, se encontraron niveles significativamente elevados inmediatamente luego del traumatismo. Este hallazgo se normalizó luego de 6 semanas.

Adicionalmente, otro trabajo concluyó que la disminución de los niveles de dicha proteína en el LCR se asociaría de manera significativa con la mejoría clínica.

En resumen, si bien estudios recientes demostraron, en los pacientes que sufrieron una LCT intensa, cambios en el LCR relacionados con la EA, no pueden obtenerse conclusiones sólidas. Mientras algunos autores sugieren que el aumento del

AB conduciría al depósito de amiloide, otros proponen que los niveles bajos reflejarían el reclutamiento desde el LCR hacia los depósitos cerebrales. Se necesitan estudios adicionales al respecto.

Marcadores neuropatológicos de demencia en la LCT

De acuerdo con los resultados de estudios previos, se mencionan diferentes hallazgos. Por ejemplo, en el tejido cerebral de pacientes que murieron de manera temprana luego de una LCT, se detectó la presencia de placas de AB. Un trabajo reciente sobre 55 autopsias de pacientes de una edad media de 77 años que sufrieron una LCT, demostró una incidencia de EA del 13%, valor significativamente mayor que el esperable.

Otro estudio informó que la formación de placas de AB y la degeneración neuronal temprana se producirían de manera precoz tras la LCT. Sin embargo, no se determinó si las lesiones compatibles con EA eran preexistentes. No se halló relación con la edad, la gravedad de la lesión cerebral, el intervalo transcurrido desde la LCT o la presencia de APOE. La mayoría de los pacientes que sufrieron una LCT no presentaron las lesiones más características de la EA, como placas densas y haces neurofibrilares.

En conclusión, algunas características histopatológicas de la EA, principalmente los depósitos de amiloide pero no los haces neurofibrilares, serían más frecuentes en los pacientes que sufrieron LCT. Los efectos de estos cambios serían mayores a medida que avanza la edad del paciente. Sin embargo, otros hallazgos, como el depósito difuso de amiloide, no son compatibles con la EA. Raramente se encuentran cambios más específicos de la enfermedad.

Conclusiones

Aproximadamente el 67% de los individuos que presentan déficit cognitivo como consecuencia de un traumatismo cerebral no mejorarían e, incluso, empeorarían. El deterioro sería mayor que el esperado al alcanzar una determinada edad si las alteraciones cognitivas posteriores al traumatismo fueron estables y permanentes. Aunque se presenten las características clínicas de la EA, el aspecto neuropatológico podría no coincidir con ella. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los individuos con deterioro cognitivo posterior a la LCT presenten la EA de manera independiente al antecedente traumático.

No se pudieron obtener conclusiones sólidas en cuanto al comienzo temprano de la enfermedad relacionado con la LCT. La mayoría de los estudios prospectivos no apoyan esta teoría.

Varios estudios demostraron cambios bioquímicos y neuropatológicos inmediatamente luego de la LCT grave. No está claro aun por qué la mayoría de los pacientes presentan, sin embargo, dificultades cognitivas décadas después del traumatismo.

Los autores concluyen que no puede establecerse claramente el papel de la LCT como un factor de riesgo para la demencia. Deben tenerse en cuenta las diferencias metodológicas y conceptuales presentes en los estudios citados. En el futuro, los estudios deberían definir los tipos de traumatismo, su gravedad, la amplitud de las alteraciones neuropsicológicas residuales y el patrón de progresión del cuadro.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06328000.htm

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

9 - Diferencias entre la Eficacia del Litio y la Olanzapina en la Prevención de las Recaídas Maníacas o Mixtas según el Número de Episodios Maníacos o Mixtos Previos

Ketter T, Houston J, Adams D y colaboradores

Standord University Medical Center, Stanford; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianápolis, EE.UU.

[Differential Efficacy of Olanzapine and Lithium in Preventing Manic/Mixed Relapse Based on Number of Previous Manic/Mixed Episodes]

Society for Biological Psychiatry May 2005

Estudio aleatorizado a doble ciego sobre el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar de tipo I. Ventajas en la prevención de las recaídas con la administración temprana de olanzapina y comparación con el tratamiento con litio.

En el trastorno bipolar, las recaídas tienen lugar más frecuentemente a medida que aumenta el número de episodios sintomáticos previos. Existen diferentes estrategias de prevención para mejorar el curso de la enfermedad. Sin embargo, la evaluación de la eficacia de dichas estrategias se ve limitada por la escasa información acerca de las opciones terapéuticas más antiguas y por la ausencia de datos sobre las más nuevas, por ejemplo, la olanzapina.

El objetivo del presente trabajo es determinar las diferencias de eficacia entre las opciones terapéuticas de mantenimiento para los distintos estadios del trastorno bipolar. El estudio se realizó mediante el análisis *post hoc* de la terapia de mantenimiento con litio u olanzapina. Se determinó el estadio de la enfermedad de acuerdo con la cantidad de episodios maníacos previos.

Pacientes y métodos

En total participaron 431 pacientes, los cuales habían presentado 2 o más episodios maníacos durante el transcurso de su enfermedad.

En primer lugar se procedió a la identificación sistemática de todos los pacientes. Se consideró fase eutímica cuando el paciente presentaba un puntaje de 12 o menos en la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) y un puntaje de hasta 8 en la *Hamilton Depression Score* (HAMD-21); se consideró como episodio maníaco cuando el paciente presentaba un puntaje ≥ 15 en YMRS; en tanto que se consideró episodio depresivo cuando se obtenía un puntaje ≥ 15 en la HAMD-21, y episodio mixto cuando se detectaban los siguientes puntajes: YMRS ≥ 15 y HAMD-21 ≥ 15 .

Durante el segundo período se evaluó, mediante un ensayo abierto, la terapia combinada con litio y olanzapina durante 6 a 12 semanas, con el objetivo de lograr la estabilización de los pacientes y alcanzar el estado de eutimia. Al finalizar el segundo período se procedió a la distribución aleatoria de los individuos en dos grupos, con el objetivo de evaluar las diferentes terapias de mantenimiento. Uno de los grupos recibió litio hasta lograr una concentración plasmática de 0.6 a 1.2 mEq/l, mientras que el restante fue tratado con olanzapina en dosis de 5 a 20 mg/d hasta finalizar el estudio. Esta última fase se caracterizó por ser a doble ciego y aleatorizada. La duración de este período de mantenimiento fue de 48 semanas, luego se procedió al análisis *post hoc*.

Los pacientes fueron clasificados, según el número de episodios maníacos previos, en tres estadios. Los incluidos en el estadio temprano de la enfermedad habían presentado 2 episodios maníacos previos. En el estadio intermedio se incluyeron aquellos con 3 a 5 episodios maníacos previos. El estadio tardío correspondió a los pacientes con más de 5 episodios maníacos previos. Se definió la existencia de una recurrencia sobre la base de las puntuaciones obtenidas en diferentes escalas para evaluar los episodios maníacos, depresivos, mixtos o alguno de los dos.

En cuanto a las características de los pacientes clasificados en cada estadio, se detectó una diferencia significativa con respecto a la edad, a la duración de la enfermedad y al tiempo desde el primer episodio maníaco o mixto, cuyos valores se incrementaron a medida que aumentaba el estadio de la enfermedad. También se obtuvo una diferencia significativa en cuanto a la puntuación de base en la escala de medición del número de episodios maníacos.

Resultados

Se observó una tasa de recurrencias para episodios mixtos o maníacos significativamente menor para los pacientes tratados con olanzapina en comparación con aquellos tratados con litio ($p < 0.001$). Sin embargo, no se detectaron diferencias en cuanto a los episodios depresivos con ninguno de los dos agentes ($p = 0.15$).

De acuerdo con el estadio de la enfermedad se observó un mayor número de recurrencias mixtas o maníacas a medida que la enfermedad progresó, tanto para los pacientes tratados con litio como para aquellos tratados con olanzapina.

En cuanto a los pacientes en estadio temprano, se observó una tasa de recaídas significativamente menor con la administración de olanzapina en comparación con el tratamiento con litio. El riesgo para aquellos tratados con litio fue aproximadamente 17 veces mayor. No hubo diferencias significativas en las recaídas depresivas entre los pacientes que recibieron olanzapina y los tratados con litio.

Para los estadios intermedio y tardío no hubo diferencias significativas en las recaídas mixtas, maníacas o depresivas entre los pacientes tratados con olanzapina y los que recibían litio.

Conclusiones

Un mayor número de episodios maníacos o mixtos se relacionó con una tasa más elevada de recaídas maníacas o mixtas. Con respecto a los episodios depresivos, en cambio, no se observó lo mismo, ya que no se detectaron diferencias significativas entre los diferentes tratamientos para ninguno de los grupos.

El análisis de comparación entre la olanzapina y el litio resultó en una tasa de recurrencias maníacas o mixtas más baja para la olanzapina. No sucedió lo mismo con los episodios depresivos, ya que no se registraron diferencias entre ambos medicamentos. Asimismo, se obtuvo un resultado más ventajoso en los pacientes con un número menor de episodios maníacos previos. En aquellos con solo dos episodios maníacos previos, esta diferencia fue marcada, y el porcentaje de recaídas entre los pacientes que recibían olanzapina fue solamente de un 2.1%. En cambio, a medida que el número de episodios maníacos o mixtos previos se incrementó, las ventajas del tratamiento, evaluadas en las tasas de recaídas, disminuyeron.

En cuanto a la prevención de las recurrencias, ambos grupos de pacientes, tanto los tratados con olanzapina como los tratados con litio resultaron beneficiados. La ventaja en cuanto a la prevención de los episodios maníacos o mixtos obtenida mediante el tratamiento con olanzapina fue aun mayor para aquellos pacientes en los cuales la droga se administró en una etapa más temprana de la enfermedad.



+ Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/dat047/06328009.htm

10 - Evaluación del Funcionamiento Sexual en 4 Estudios sobre Duloxetina, a Doble Ciego, Controlados con Placebo y con Paroxetina, para el Trastorno Depresivo Mayor

Delgado P, Brannan S, Mallinckrodt C y colaboradores

Department of Psychiatry, Case Western Reserve University, Cleveland; Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, EE.UU.

[Sexual Functioning Assessed in 4 Double-Blind Placebo- and Paroxetine-Controlled Trials of Duloxetine for Major Depressive Disorder]

Journal of Clinical Psychiatry 66(6):686-692, Jun 2005

Análisis basado en estudios previos sobre las disfunciones sexuales surgidas durante el tratamiento con duloxetina en comparación con la administración de paroxetina y placebo.

Las disfunciones sexuales (DS) son comunes en la población general pero afectan aun más a los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). La prevalencia aproximada entre los pacientes deprimidos es mayor del 70%, y el síntoma referido más frecuentemente es la disminución de la libido. Por otra parte, la disfunción eréctil es dos veces más común en el TDM.

El comienzo o empeoramiento de las DS generalmente se relaciona con el inicio de la terapia antidepressiva. Este hecho contribuye a la falta de adhesión al tratamiento y puede deteriorar la calidad de vida. Sin embargo, debido a que el TDM puede asociarse a DS, la evaluación de los efectos adversos relacionados exclusivamente con el tratamiento antidepressivo es a menudo dificultosa.

Las drogas generalmente implicadas en las DS son aquellas con efectos predominantemente serotoninérgicos. Por ejemplo, los pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tienen una incidencia aproximada de padecer DS de un 73%. Algunos antidepressivos que se caracterizan por poseer una baja incidencia de DS son la nefazodona, el bupropión y la mirtazapina. El perfil farmacológico de estos fármacos es consistente con la baja frecuencia de DS informada.

La duloxetina es un inhibidor potente de la recaptación de serotonina y noradrenalina. No tiene afinidad por otros receptores. Su eficacia en el tratamiento del TDM está bien establecida.

El objetivo del presente estudio fue investigar los cambios en el funcionamiento sexual de los pacientes depresivos tratados con duloxetina y realizar una comparación entre dichos cambios y aquellos resultantes del tratamiento con el ISRS paroxetina.

La evaluación de las DS relacionadas con el tratamiento antidepressivo suele no ser fácil. Una causa probable es la baja frecuencia con la cual los pacientes informan este tipo de trastornos. Según un estudio previo, cuando los pacientes son interrogados de manera directa al respecto, la incidencia de los trastornos es del 58%, pero solo alcanza un 14% si se tienen en cuenta únicamente aquellos casos informados espontáneamente.

Con el objetivo de lograr una evaluación más adecuada, puede utilizarse un cuestionario especialmente diseñado. En los estudios incluidos en el presente análisis se utilizó la *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) para evaluar las DS de los pacientes con TDM tratados con duloxetina.

Pacientes y métodos

En 4 estudios prospectivos a doble ciego, controlados con placebo y con paroxetina, se evaluó el funcionamiento sexual de los pacientes tratados con duloxetina. La escala ASEX se utilizó al comienzo y al final de los ensayos. La eficacia del tratamiento antidepressivo se valoró de acuerdo con los cambios obtenidos en la escala *Hamilton Rating Scale for Depression* de 17 ítem (HAMD-17). Los pacientes cumplían los criterios para el diagnóstico de TDM presentes en el Manual Diagnóstico y

Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Los estudios incluyeron una etapa de tratamiento agudo de 8 semanas de duración en la cual los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo, duloxetina o paroxetina. Las dosis de duloxetina oscilaron entre 40 mg/día y 120 mg/día de acuerdo con el estudio considerado.

En dos estudios, los pacientes cuya puntuación en la escala HAMD disminuyó en un 30% o más durante la fase de tratamiento agudo, fueron seleccionados para continuar con la etapa de continuación del estudio, en la cual los pacientes continuaron, según el estudio, su tratamiento durante 26 semanas adicionales.

Escala ASEX

La escala ASEX fue usada en los cuatro estudios. Está conformada por cinco preguntas. Cada respuesta otorga un puntaje máximo de 6. El puntaje total varía entre 5 y 30 puntos. Mediante su aplicación, los pacientes son clasificados en tres categorías con el objetivo de evaluar la existencia de una DS clínicamente relevante.

Se incluyeron en el presente trabajo los pacientes que completaron al menos las dos primeras preguntas de la escala ASEX al inicio de cada estudio y que concurren al menos a una visita de seguimiento. Las preguntas números 3, 4 y 5 sólo debían responderse si el paciente había sido sexualmente activo durante el mes anterior. Una puntuación de 5 o más en cada pregunta correspondía a DS.

Se clasificó a los pacientes en dos grupos, según la presencia o la ausencia de DS. Se obtuvieron conclusiones para los hombres y para las mujeres de manera separada.

Los efectos de las drogas en el funcionamiento sexual se evaluaron independientemente de los resultados obtenidos en el tratamiento de la depresión. Este dato resulta importante, ya que las diferencias podrían deberse a la respuesta al tratamiento en cuanto a la depresión más que a un efecto directo sobre el desempeño sexual.

Resultados

Se incluyó un total de 1 466 pacientes. No se detectaron diferencias entre los grupos en cuanto a sexo, edad u origen. La edad fue de 40.5 a 45.2 años. El 59.3% de los pacientes reunió los criterios para el diagnóstico de DS según la escala ASEX al inicio del estudio. Evaluados a largo plazo, el 67.6% de los pacientes cumplieron los criterios para DS.

DS surgida durante la fase aguda

Al comienzo del estudio, 475 pacientes no reunieron los criterios para DS. Entre ellos, la incidencia de DS al administrar duloxetina o paroxetina fue significativamente mayor que para los pacientes que recibieron placebo.

La incidencia entre los pacientes tratados con duloxetina fue significativamente menor que la observada en los pacientes tratados con paroxetina durante la fase aguda del tratamiento. El riesgo relativo para presentar una DS fue, durante la fase aguda, de 1.6 para la duloxetina y de 2.1 para la paroxetina.

En las mujeres, las DS consecutivas a la administración de paroxetina o de duloxetina se produjeron con una frecuencia significativamente mayor que en las pacientes que recibieron placebo. La aparición de una alteración fue significativamente más baja con el tratamiento con duloxetina en comparación con la administración de paroxetina. No se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de DS entre los grupos para cada ítem de la escala ASEX.

En cuanto a los hombres, las DS surgidas durante la fase aguda del tratamiento fueron significativamente más frecuentes con la administración de paroxetina en comparación con la



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

administración de placebo. Los pacientes varones en el grupo duloxetina padecieron menos DS que aquellos tratados con paroxetina en fase aguda. En pacientes mujeres la incidencia de DS fue mayor con paroxetina y duloxetina que con placebo. En este grupo también se observó que las pacientes en duloxetina presentaban menor incidencia de DS que aquellas en paroxetina. Con respecto al tópico de la escala ASEX referente a la facilidad para alcanzar un orgasmo, se observó una incidencia de DS significativamente mayor con el tratamiento con duloxetina o paroxetina en comparación con la administración de placebo.

DS a largo plazo

En cuanto a la DS surgida a largo plazo no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (duloxetina 39.4%, paroxetina 45.5%, placebo 35.3%). Con respecto a los pacientes con DS al inicio del estudio, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de resolución durante las 34 semanas de tratamiento. La diferencia en la incidencia de resolución no fue estadísticamente significativa entre los grupos con alguna DS al final de la fase aguda de tratamiento.

Ajustes para los cambios en la depresión

Luego del ajuste de los resultados según los cambios obtenidos en el cuadro depresivo al final del estudio no se registraron diferencias. Por lo tanto, la incidencia de DS durante la fase aguda del tratamiento fue significativamente menor para la duloxetina que para la paroxetina. La incidencia para ambas drogas resultó significativamente mayor que para el placebo.

No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en la incidencia de disfunciones consecutivas al tratamiento a largo plazo luego de ajustar los resultados según la puntuación final en la escala HAMD-17. Tampoco se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto a la resolución de las DS a largo o a corto plazo.

Interrupción debida a efectos adversos

La interrupción del tratamiento antidepresivo por DS tuvo una frecuencia similar para ambas drogas. Las quejas más frecuentes se relacionaron con la anorgasmia y la disfunción eréctil.

Discusión

Según este análisis conjunto, la incidencia de DS relacionada con el tratamiento agudo con duloxetina (40-120 mg/día) fue significativamente menor que la resultante del tratamiento con paroxetina (20 mg/día). Sin embargo, la incidencia fue significativamente mayor para ambas drogas en comparación con el placebo. No se hallaron diferencias en el índice relativo de DS entre las mujeres y los hombres. Durante el tratamiento a largo plazo la incidencia de DS no fue significativamente diferente entre los grupos tratados con duloxetina, paroxetina o placebo.

Ya que tanto el trastorno depresivo como su tratamiento pueden acarrear DS, la incidencia debida exclusivamente al tratamiento no pudo establecerse. Sin embargo, el presente análisis ofrece una valoración precisa de las DS. Según estudios previos, entre los pacientes depresivos no tratados la prevalencia de DS es alta.

Los resultados del presente análisis coinciden con dichos trabajos, ya que se detectó una incidencia elevada de disfunciones sexuales al inicio de los estudios analizados. Para evitar la confusión resultante de la existencia de disfunciones previas, se evaluó la incidencia de alteraciones en los pacientes que no presentaron DS al inicio de los estudios.

Los cambios en el funcionamiento sexual relacionados con la terapia antidepresiva serían diferentes entre los hombres y las mujeres. En el presente análisis, al evaluar separadamente cada tópico del cuestionario ASEX se hallaron diferencias similares entre los hombres y las mujeres.

Entre las mujeres la incidencia de alteraciones durante la fase aguda del tratamiento no fue diferente al analizar

separadamente cada tópico. En los hombres, dicha incidencia fue mayor con la administración de duloxetina o paroxetina en comparación con el placebo en el tópico que se refería a la facilidad para alcanzar un orgasmo.

Según estudios previos, las DS presentes en etapas tempranas del tratamiento antidepresivo podrían mejorar con el paso del tiempo. En el presente análisis, los pacientes que recibieron antidepresivos tuvieron una incidencia de alteraciones a largo plazo menor que la observada durante la fase aguda del tratamiento. Esta declinación podría estar impulsada por la mejoría en los síntomas depresivos.

El presente es un análisis *post hoc* de 4 estudios sobre duloxetina. En ninguno de ellos se utilizaron las dosis recomendadas de 60 mg/día de la droga. No pueden generalizarse los resultados con respecto a todos los demás ISRS.

Conclusión

Los pacientes tratados con duloxetina o con paroxetina tuvieron una incidencia significativamente mayor de DS durante la fase aguda del tratamiento en comparación con los que recibieron placebo. Sin embargo, la incidencia fue menor para la duloxetina en comparación con la paroxetina.



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat048/06329011.htm



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